

# Protinádorová léčiva I – základní informace

## Úvod

**Rakovina** (pojem, který onkologové nemají rádi) není jedinou nemocí, ale zahrnuje velký počet různých onemocnění s určitými společnými rysy, zejména poměrně rychlým a nekontrolovaným růstem a množím buněk. Lékaři rozlišují 917 typů zhoubných (maligních) nádorů a příbuzných hematologických onemocnění, mnozí ale hovoří o tom, že se počet typů a podtypů rakoviny pohybuje mezi 1000-2000.

Nádory neboli tumory (z latinského *tumeo*, nadýmat se), jsou tvořeny abnormálně narostlou hmotou tkáně. Narušují původní tvar tkáně, proto bývají také nazývány novotvary. Mohou být nezhoubné, benigní, které neprorůstají do sousedních tkání, nebo zhoubné, maligní, které se nekontrolovaně rozrůstají a šíří. Z původního, primárního nádoru se mohou uvolňovat nádorové buňky, zachycovat ve vzdálených tkáních a tam vytvářet sekundární nádory, metastázy. Zhoubné nádory rakovinového původu bývají nazývány karcinomy (z řeckého *karkinos* – rak). Označování různých typů nádorů obvykle vychází z lékařského názvu nádorem postižené tkáně nebo buněk doplněné koncovkou -karcinom, např. adenokarcinom je nádor vycházející ze žlázového epitelu (*adenos* = žláza), popř. -sarkom (*sarx* – řecky maso), který obecně označuje zhoubné nádory vycházející z pojivové (vazivo, chrupavka, kost – fibrosarkom, chondrosarkom, osteosarkom), krevtorné a lymfatické tkáně (lymfosarkom) nebo jen -om: např. lymfom – nádor vycházející z lymfatické tkáně, myelom – nádor vycházející z kostní dřevě (*myelos* = morek kosti), Hlavními maligními hematologickými onemocněními jsou leukémie (z řeckého *leukos*, bílý a *aima*, krev), nádorová onemocnění vycházející z krevtorné tkáně a lymfatických uzlin.

Některá nádorová onemocnění jsou poměrně častá, jako např. nádory plic nebo prsu, jiná se vyskytují jen zřídka, takže jsou řazena mezi vzácná onemocnění. Všechna jsou však obávaná. Léčba je obtížná, často zatěžuje pacienta nežádoucími vedlejšími účinky a mnohdy jen o něco prodlouží život pacienta. V celosvětovém žebříčku příčin úmrtí zaujímá rakovina druhé místo za onemocněními a poruchami kardiovaskulárního systému, ve vyspělých zemích se však již dostala na místo první.

**Hlavní příčiny úmrtí v r. 2004\* (tabulka podle: WHO, The global burden of disease: 2004 update)**

Příčina	Celý svět			Vyspělé země			Rozvojové země		
	Pořadí	Počet**	%	Pořadí	Počet**	%	Pořadí	Počet**	%
Nemoci srdce a cév	1	9.923	15,1	2	1.563	19,3	1	7.342	14,5
Rakovina*	2	7.424	12,6	1	2.154	26,6	2	5.255	10,4
Mozkové příhody	3	5.712	9,7	3	757	9,4	3	4.949	9,8
Infekce dýchacího traktu	4	4.177	7,1	4	305	3,8	4	3.910	7,7
Novorozenecká úmrtnost	5	3.180	5,4		35	0,4	5	3.141	6,2
Chronická obstrukční plicní nemoc	6	3.025	5,1	5	285	3,5	6	2.737	5,4
Průjmová onemocnění	7	2.163	3,7		14	0,2	7	2.148	4,2
HIV/AIDS	8	2.040	3,5		20	0,2	8	2.018	4,0
Tuberkulóza	9	1.464	2,5		15	0,2	9	1.448	2,9
Dopravní nehody	10	1.272	2,2		114	1,4	10	1.158	2,3
Cukrovka	11	1.141	1,9	7	221	2,7		914	1,8
Malárie	12	889	1,5		0***	0,0		888	1,8
Sebevraždy	13	844	1,4	9	118	1,5		707	1,4
Cirhóza jater	14	772	1,3	10	116	1,4		655	1,3
Onemocnění ledvin	15	739	1,3	8	126	1,6		611	1,2
Veškeré příčiny		58.772	100,0		8.095	100,0		50.582	100,0

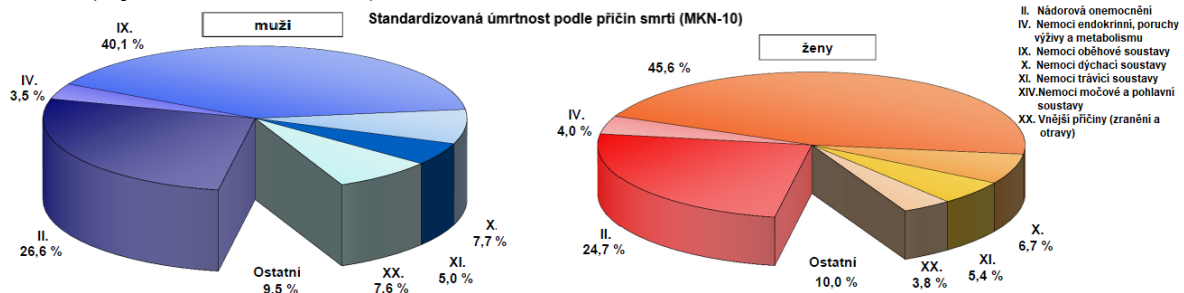
\*) Čísla v této tabulce jsou součtem pro všechna nádorová onemocnění. Novější statistiky WHO neuvádějí nádorová onemocnění souhrnně, ale podle jednotlivých typů nádorů. V tomto případě se ale nádorová onemocnění (s výjimkou nádorů plic) mezi hlavními příčinami úmrtí neobjevují. Starší statistika proto příčiny úmrtí ilustruje lépe.

\*\* ) údaje v tisících \*\*\* ) zaokrouhleno (počet < 500)

Podle posledních odhadů ze statistiky Globocan 2018 se ve světě nyní zjistí nádorová onemocnění u 18,1 mil. pacientů (bez nemelanomových nádorů kůže u 17,0 mil. pacientů) za rok. Z toho je 2,094 mil. případů nádorů plic, 2,089 mil. nádorů prsu, 1,276 mil. nádorů prostaty, 1,097 mil. nádorů střev, 1,042 mil. nemelanomových nádorů kůže a 1,034 mil. nádorů žaludku. Mezi nejčastější nádorová onemocnění s výskytem nad půl milionu případů se ještě zařazují nádory jater (841 tis.), konečniku (704 tis.), jícnu (572 tis.), děložního čípku (570 tis.), štítné žlázy (567 tis.), močového měchýře (549 tis.) a ne Hodgkinské lymfomy (510 tis.). Celkem 9,56 mil. pacientů na nádorová onemocnění každoročně umírá, nádorová úmrtí se tak podílejí na všech příčinách úmrtí 13%. Nejčastější příčinou úmrtí jsou nádory plic (1,761 mil.) následované nádory žaludku (783 tis.), prsu (627 tis.) a střev (551 tis.). Nejhorší poměr mezi výskytem (incidencí) nádorových onemocnění a úmrtností (mortalitou) je u nádorů pankreatu (výskyt 459 tis., úmrtnost 432 tis.), naopak nejmenší mortalita je u nemelanomových nádorů kůže (1.042/65 tis) a nádorů štítné žlázy (567/41 tis.). Poměr úmrtnosti k výskytu klesl v letech 1989-2016 u nádorů prsu o 40% a u nádorů prostaty o 51%.

Incidence sice roste v důsledku stárnutí populace a častější a lepší diagnostiky a podle některých prognóz se má do r. 2025 ve světě zvýšit až o 50%, úmrtnost ale roste pomaleji a v některých zemích, např. USA, dokonce klesá. Podle prohlášení WHO by se při celosvětovém boji proti rakovině mohla úmrtnost do r. 2025 snížit o 25%.

V ČR bylo podle v r. 2016 diagnostikováno o 0,1% případů nádorového onemocnění u mužů a o 2% u žen více než v roce předchozím. V r. 2016 bylo zjištěno asi 96,5 tis nových případů, z toho 49 302 případů u mužů a 47 198 u žen. Celkový počet pacientů žijících s rakovinou je odhadován na 450 tis. Nádorová onemocnění se častěji vyskytují ve vyšším věku: podíl mužů ve věku 65 a více let na celkovém počtu onemocnění činí 67 %, u žen 59 %. Nejčastějším nádorovým onemocněním s podílem 29 % v roce 2016 byly nemelanomové kožní nádory, což je diagnóza s nízkou mortalitou. Druhým nejčastějším nádorem u mužů byly nádory prostaty (7.305 případů) a u žen nádory prsu (7.220 případů). Na nádorové onemocnění zemřelo v r. 2016 celkem 27.852 obyvatel, z toho 15.485 mužů a 12.367 žen. Nejvyšší úmrtností se i v roce 2016 vyznačovaly nádory plic, na něž zemřelo 3.639 mužů a 1.824 žen. Zatímco u mužů počet nově zjištěných nádorů plic klesá (od r. 2010 se snížil o 5,9%), u žen naopak roste (zvýšení od r. 2010 o 33,2%).



Příčiny rostoucího výskytu nádorových onemocnění bývají hledány v různých environmentálních a dalších faktorech. Strážlivý rozbor dat však ukazuje, že ty sice mohou přispívat ke vzniku rakoviny, ale méně, než se laicky předpokládá. Látky prokazatelně kancerogenní nebo jen z kancerogenity podezříváné jsou z našeho prostředí vylučovány, popř. se zlepšuje ochrana proti jejich účinkům tam, kde je třeba s nimi pracovat.

Přesto se rádi strašíme a hledáme příčiny mimo sebe. Medializovány jsou fámy, o nichž se zjistí, že nejsou ničím podloženy nebo vycházejí z nespolehlivých a nesprávně vyhodnocených dat. Rozsáhlé studie prokázaly neškodnost používaných umělých sladidel, strašení jejich škodlivostí však neustalo. Mikrovlnné záření z mobilních telefonů je podezříváno, že vyvolává nádory mozku, hlavy a krku nebo leukemii. Z rozsáhlé dánské studie, při níž byl sledován výskyt nádorových onemocnění u 400 tis. obyvatel země používajících 10-21 let mobilní telefony a obyvatel Grónska, kteří mobilní telefony nemohou využívat pro absenci signálu na jejich území, ale vyplynulo, že sledované ukazatele (výskyt – incidence, nemocnost – morbidita a úmrtnost – mortalita na nádorová onemocnění) se ve stejných věkových skupinách nelišily nebo byly v Dánsku dokonce o něco nižší (v rámci statistických chyb ale stejně). Stejný výsledek přinesly i jiné studie, některé ale měly naopak zvýšené riziko potvrzovat. Neionizující radiofrekvenční záření emitované mobily zřejmě nemá dostatečnou energii k tomu, aby způsobilo mutace genů vedoucí ke vzniku nádorů. Mnozí lidé se domnívají, že riziko rakoviny zvyšuje radioaktivní záření z jaderných elektráren. To je při běžném provozu minimální, nebezpečné ale jsou havárie, k jakým došlo v Černobylu nebo ve Fukušimě. I v těchto případech byly ale obavy vždy větší než riziko. Při příležitosti 20 výročí havárie v Černobylu byla publikována 600 stránková studie zpracovaná experty OSN a WHO, z níž vyplynulo, že počet obětí byl s výjimkou pracovníků, kteří havárii likvidovali a byli přitom vystaveni mimořádným dávkám záření, jen malý. U obyvatel z blízkého okolí (do 30 km od elektrárny) se výrazně zvýšil výskyt nádorů štítné žlázy. Zjištěno bylo asi 4000 případů, zejména u dětí a adolescentů. Díky zvýšené léčebné péči 20 let po havárii ale žilo 99% postižených. Překvapivě nenarostl výskyt leukemie. I když při havárii došlo k zamoření rozsáhlých území radioaktivním spadem, trendy výskytu rakoviny ve střední a východní Evropě se po Černobylu nezhoršily. V ČR představuje přirozená radioaktivita prostředí nebo bydlení v domech, kam proniká z podlahy radon, často větší riziko než spadá z Černobylu. Lidé však různým fámám rádi věří, zejména když mohou svádit své nemoci na příčiny, které nemohli ovlivnit, místo na svůj nezdravý životní styl. Při posuzování vlivu environmentálních faktorů na vznik rakoviny i některých dalších nemocí se uplatňují dva názory. Podle jednoho, převažujícího, poškození je lineárně závislé na dávce škodlivého agens a neexistuje proto žádná prahová hodnota, pod níž by záření nebo kontaminace byly neškodné (LNT model – linear no threshold model) a je proto třeba je zcela vyloučit, podle druhého (teorie hormese) je působení podlimitního množství stresových podnětů, tedy i záření, naopak dokonce výhodné, protože se organismus učí jim bránit.

Účinků kancerogenních faktorů se nelze zcela vyhnout, lze je však omezovat.

Podle materiálů Světové zdravotnické organizace WHO je příčinou nejméně 30% úmrtí na nádorová onemocnění 5 hlavních faktorů souvisejících s našim životním stylem a stravováním: obezita, nedostatečná konzumace ovoce a zeleniny, malá tělesná aktivita, kouření a pití alkoholu. Infekce se v r. 2018 podílely na 13% onemocnění.

Podíl znečištění životního prostředí na riziku vzniku nádorových onemocnění podle Cancer Atlas činí jen 2%. Hlavním zdrojem kancerogenních látek, které se dostávají do těla, jsou dehtovité polyaromáty vdechované při kouření. Ještě na počátku 20. století byly nádory plic poměrně vzácným onemocněním, ale s rozvojem kuřáctví od 30. let výskyt těchto nádorů i úmrtnost na rakovinu plic rostly, v poslední době hlavně u žen. Zatímco v USA a u evropských mužů klesla od r. 2009 úmrtnost na nádory plic o asi 6%, u žen se naopak o 7% zvýšila a očekává se, že brzy převyší úmrtnost na nádory prsu (v Polsku a Spojeném království se tak už stalo). Podíl kouření na úmrtnosti na nádory plic činí asi 71%, kouření se však podílí i na vzniku dalších nádorových onemocnění.

Přes různá ochranná opatření je stále ještě riziková práce se škodlivými látkami v zaměstnání (rozpuštědla, těžké kovy, asbestová nebo jiná minerální vlákna apod., ale třeba i život na dobytčářských farmách nebo pobyt v zakouřeném prostředí). Zvýšené riziko vzniku nádorů jícnu, žaludku, jater a močového měchýře je spojeno s konzumací červeného masa, bílé maso má naopak riziko snižovat. Nebezpečná může ale být i nekontrolovaná vegetariánská strava, jsou-li obiloviny, ořechy a některé další rostlinné potraviny kontaminovány silně kancerogenními aflatoxiny, produkty plísně *Aspergillus flavus*.



Ženy konzumující větší množství tuků obsahujících cholesterol častěji onemocní s nádory prsu, rizikovým faktorem je i obezita. Kancerogenní produkty mohou vznikat při tepelné úpravě potravin, např. při smažení nebo grilování masa, ale i rostlinných produktů (např. při smažení bramborových lupínků může vznikat akrylonitril), nitrosaminy vznikají reakcemi dusičnanů a dusitanů používaných ke konzervaci uzenin a dalších masných výrobků, polycyklické aromáty při přepalování tuků, apod. Rakovinu mohou způsobovat i léky, nebezpečné jsou paradoxně zejména některá cytostatika. Riziková mohou být i přírodní „léčiva“. Prokázaným karcinogenem je kyselina aristolochová, složka některých rostlin používaných v tradiční čínské medicíně. Z našich léčivých rostlin může být nebezpečný kostival obsahující kancerogenní pyrrolizidinové alkaloidy. V poslední době je předmětem diskusí riziko hormonální substituční terapie pro vznik nádorů vaječníků. Nadměrná konzumace tvrdého alkoholu zvyšuje riziko vzniku nádorů jícnu, střev, jater a slinivky břišní. Prospěšná má naopak být přiměřená konzumace červeného vína obsahujícího některé přirozené antioxidanty, jako je resveratrol. Ten byl dokonce nazýván elixírem mládí, nedávno se však ukázalo, že autor řady prací o resveratrolu, Dipak Das, mnohé z publikovaných výsledků falšoval. Ve vyspělých zemích se až na dalších místech objevují mezi rizikovými faktory infekce, ty ale jsou v rozvojových zemích jednou z hlavních příčin nádorových onemocnění. Papiloma viry způsobují infekce, které předchází nádorům děložního čípku i dalších orgánů, žloutkové viry mohou způsobit nádory jater. HIV je příčinou Kaposiho sarkomu provázejícího AIDS, bakterie *Helicobacter pylori* způsobuje žaludeční vředy předcházející nádorům žaludku, *Salmonella typhi* má být v Indii a Pakistánu příčinou zvýšeného výskytu nádorů žlučníku. Z nálezu některých plísní v nádorech slinivky usoudili někteří epidemiologové, že plísněná infekce může vyvolat vznik onemocnění. V některých zemích představuje riziko vzniku nádorových onemocnění i pitná voda, která tam je přirozeně kontaminovaná těžkými kovy, zejména arsenem.

Kromě přirozeného i umělého radioaktivního záření jsou rizikové rentgenové paprsky. Při běžném vyšetření je jejich dávka velmi nízká, horší to ale je při použití starších typů počítačových tomografů. Při vyšetření takovými CT přístroji měli být pacienti údajně ozáření stejnou dávkou, jakou by obdrželi ve vzdálenosti 3,8 km od epicentra výbuchu atomové pumy v Hirošimě. U nových tomografů ale byla intenzita používaného záření podstatně snížena. Z dalších fyzikálních faktorů stojí v popředí ultrafialové záření, zejména jeho složka A. UV záření vyvolává vznik volných radikálů, které poškozují DNA v ozářených buňkách tím, že způsobují vznik cyklobutano-pyrimidinových dimerů. Důsledkem je nárůst výskytu nádorů kůže, včetně zhoubných melanomů. Jejich výskyt je zvláště vysoký v zemích jižní polokoule, zejména v Austrálii, kam přes oslabenou ozónovou vrstvu proniká UV záření ze Slunce zvýšenou měrou. Nebezpečné ale jsou i umělé UV zářiče v soláriích. Statistické údaje z USA ukázaly, že melanomů se vyskytuje až 6 x více u mladých žen, které se často opalovaly v soláriích, než u těch, které nikdy v soláriu nebyly. V některých zemích je proto zakázáno používat v soláriích zdroje vydávající složku UV záření A.

Hlavní podíl na růstu výskytu nádorových onemocnění ale mají dva nerizikové faktory. Prvním je stárnutí populace. S růstem doby života se zvyšuje pravděpodobnost poruch mechanismů regulujících růst a dělení buněk a funkce imunitního systému. K vyšší incidenci přispívá i častější vyhledávání známek onemocnění.

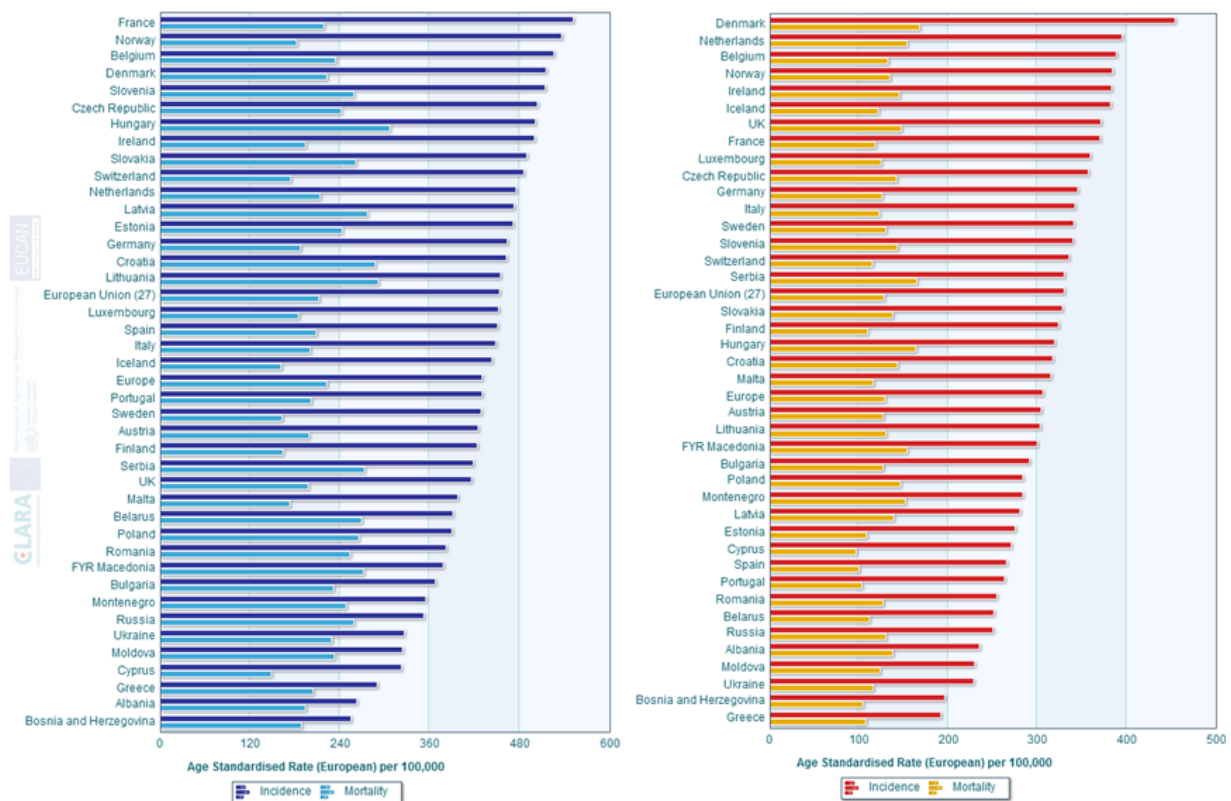
To sice zvyšuje počet nově diagnostikovaných případů, ale současně snižuje úmrtnost pacientů, protože včasný zásah zvyšuje pravděpodobnost vyléčení. Úmrtnost na nádorová onemocnění roste pomaleji než počet nově diagnostikovaných onemocnění a v řadě vyspělých zemí se v posledních letech mortalita dokonce snížila. V r. 2012 zemřelo v EU na nádorová onemocnění asi 1,3 mil. obyvatel. To znamená, že od r. 2007 klesla úmrtnost mužů o 10% a žen o 7%. Ještě více klesla úmrtnost v USA. V r. 1976 mělo naději, že budou žít ještě za 5 let, jen asi 50% pacientů, kterým byla diagnostikována rakovina. V r. 1993 to bylo 64% a toto procento se nadále zvyšuje, i když už pomaleji. Nyní má naději na nejméně 5leté přežití od diagnózy asi 71% pacientů. Snížení úmrtnosti je způsobeno omezením kouření a včasnější diagnózou, ale podílil se na něm i moderní protinádorová terapie. Celkem 43% nových léků zavedených do terapie v letech 2003-2013 přineslo zvýšení doby přežití pacientů o více než 3 měsíce, ostatní léky přinesly alespoň zlepšení kvality života nemocných. Zlepšily se zejména vyhlídky pacientů s primárními nádory prostaty (nejméně 5 let přežívá 97% pacientů), prsu (88%) nebo hlavy a konečníku (63%).

U některých nádorů je však mortalita stále vysoká – po 5 letech od diagnózy žije jen 18% pacientů s nádory plic, ještě horší to je u nádorů jater nebo pankreatu. Je proto třeba i nadále usilovat o zlepšení léčby. Stále však záleží na tom, kdy se nádor podaří odhalit. Problematické a podstatně méně úspěšné je léčení pacientů, jejichž primární nádory metastázovaly. Z pacientů s metastazujícími nádory pankreatu přežívají 5 let jen 2%, s metastazujícími nádory plic 4%, střev a konečků 13%, prsu 24% a prostaty 28%.

Základní a zatím často jedinou možností naprostého vyléčení je chirurgické odstranění nádoru. Účinný chirurgický zákrok lze však provést jen u některých typů nádorového onemocnění, a to v jejich časných stadiích. Tam, kde chirurg nemůže při svém zákroku zajistit úplné odstranění všech nádorových buněk ze zasažené tkáně i případných metastáz nebo vůbec nemůže zasáhnout, musí onkologové využít další možnosti boje s rakovinou. Vedle radioterapie to je **nasazení protinádorových léčiv**.

Moderní účinná léčba nádorových onemocnění, ať již jde o složité chirurgické zákroky nebo transplantace kostní dřeně, aplikace sofistikovaných metod radioterapie nebo terapie léčivy zacílenými na nádorové buňky a nejnověji využití imunitních mechanismů je však finančně náročná. Jestliže mortalita na nádorová onemocnění v USA klesá, pak je to způsobeno hlavně tím, že se tam na protinádorovou léčbu, ale i na prevenci vydává podstatně více než v jiných zemích. Podle statistik WHO připadá asi 70% všech úmrtí na rakovinu na země s nejnižšími a středními příjmy na obyvatele (a tím i nižším HDP).

### Srovnání incidence a mortality na nádorová onemocnění v evropských zemích (rok 2012)



Údaje podle výskytu/úmrtí na rakovinu (kromě nemelanomových nádorů kůže) připadajících na 100.000 obyvatel. Zdroj: European Cancer Observatory

Vývoj protinádorových léků dříve nebyl pro farmaceutické firmy zajímavý. Situace se ale změnila.

Úspěchy nových protinádorových léků mají velkou publicitu a ohlas, zlepšují image výrobců i hodnotu jejich akcií. Má jim proto být věnována téměř polovina kapacity VaV léčiv. Ve vývoji je přes 800 léčiv a vakcín, zatímco před 30 roky to bylo jen 65. Ze 100 nejdůležitějších klinicky testovaných léků vybraných časopisem *R&D Directions* věnující se farmaceutickému výzkumu, bývá nejméně třetina léků protinádorových, podstatně více než léků z jiných terapeutických skupin. V r. 2018 americký FDA schválil 59 nových léčiv, z toho 16 léčiv protinádorových, v r. 2019 bylo z 45 nově povolených léčiv 11 protinádorových. Povolovány jsou nové indikace nebo kombinace dříve schválených léčiv. Protinádorových léčiv se týkala plná třetina zpráv FDA o povolení nebo naopak nepovolení nových léků. Roste počet pacientů doléčovaných chemoterapií po chirurgickém zákroku. V letech 2011-2016 rostla spotřeba protinádorových léků v průměru o 18% za rok. Ještě rychleji ale rostou ceny nových protinádorových léků a jako jejich nový závažný vedlejší účinek bývá označována „finanční toxicita“. Nelze se divit – např. loni FDA schválený Kymriah (tisagenleucel) byl uveden na trh s rekordní cenou 475 tis. \$. V tomto případě ale jde o přípravek individuálně vyráběný pomnožením určitého typu T-lymfocytů izolovaných z krve pacienta, do nichž byl vložen gen pro receptor rozeznávající antigeny na pacientových nádorových buňkách. Mimořádně drahé jsou ale i jednodušší hromadně vyráběné protinádorové léky. Některé firmy v důsledku tlaku veřejnosti na ceny proto přistupují v poslední době ke schématu „platba za výkon“ (pay-for-performance), kdy vrací určitý podíl nákladů na léčivo v případě, že „nezabere“ a dojde k progresi onemocnění.



Ceny sice vždy neodpovídají přínosu léků, promítají se ale významně do růstu tržeb farmaceutických firem, takže protinádorové léky nyní přinášejí zisky srovnatelné s léky jiných skupin. Prvními protinádorovými léky, jejichž prodeje (před nástupem generik) přesáhly 1 mld. \$ za rok, byly Paraplatin (karboplatina) a zejména Taxol (paklitaxel). Dnes je však počet takových léků dvouciferný. Mezi 15 léky s celosvětově nejvyššími tržbami v r. 2017 bylo 6 léků používaných v onkologii, z toho bylo 5 tzv. biologických léčiv charakteru bílkovin (protinádorové protilátky a pegylovaný růstový faktor podporující obnovu krve tvorby po chemoterapii a jen jedno nízkomolekulární léčivo. Celkově dosahují celosvětové prodeje nejvíce používaných cytostatik desítky miliard dolarů. Zatímco s výjimkou léků pro terapii autoimunitních onemocnění prodeje léků pro jiná onemocnění spíše stagnují, meziroční nárůst tržeb za mnohá protinádorová léčiva bývá dvouciferný. Do r. 2010 činil meziroční nárůst prodeje léčiv ATC skupiny L 10-14%, pak se poněkud zpomalil, přesto ale zůstal velmi vysoký. Mezi 9 léčiv, o nichž se předpokládá, že v letech 2017-2021 každé z nich přinese celkové tržby přes 16 mld. \$, by mělo patřit 5 léčiv protinádorových.

K atraktivitě segmentu protinádorových léčiv přispívá i to, že výzkum léčby rakoviny je často podporován granty vládních i dalších institucí. Výzkum nových protinádorových léčiv proto může být pro farmaceutické firmy méně nákladný než vývoj plně financovaný z vlastních zdrojů. Farmaceutické firmy kromě toho často využívají výsledky výzkumu prováděného na vysokých školách a dalších institucích, který je dotován státními orgány nebo financován různými soukromými fondy.

V r. 1954 bylo např. zahájeno v americkém Národním ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute, NCI) rozsáhlé vyhledávání nových protinádorových léčiv. V průběhu následujících let bylo v NCI otestováno 83 tis. syntetických látek, 17 tis. přirozených látek z rostlin a mořské flory a fauny a prakticky všechna antibiotika a další produkty fermentace připravené v různých zemích. Přitom byla objevena některá důležitá protinádorová léčiva, např. paklitaxel obsažený v kůře tisu. Výsledky byly za výhodných podmínek nabídnuty farmaceutickým společnostem k dokončení vývoje. NCI v testování různých potenciálně zajímavých látek stále pokračuje. Každý, kdo připraví nové zajímavé látky, může NCI požádat o bezplatné základní otestování jejich účinnosti proti nádorovým onemocněním a HIV.

Dosáhnout úspěchu při výzkumu a vývoji nových léčiv je však v současné době obtížnější než dříve. Zvýšily se zejména nároky na účinnost a bezpečnost nových léků.

Protinádorové léky (podobně jako celá řada jiných léků určených pro terapii onemocnění ohrožujících život) nejsou zkoušeny proti placebo, ale srovnávají se s momentálně nejlepší dostupnou léčbou. Nové léky proto musí mít prokazatelně lepší vlastnosti než léky dosavadní, např. je často požadováno, aby prodloužily průměrnou dobu přežití pacienta nejméně o 15%.

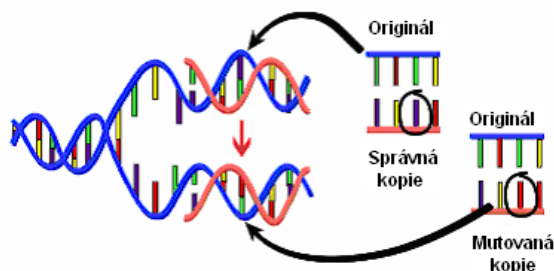
Na druhé straně usnadňuje v současné době vývoj moderních protinádorových léků prohlubující se poznání mechanismů regulace růstu a dělení buněk, příčin změn normální buňky na nádorovou, která se nekontrolovatelně množí a nyní i pochopení důvodů selhání imunitní obrany organismu proti nádorovým buňkám. Výsledkem jsou nová protinádorová léčiva, která působí mnohem selektivněji než dosavadní cytostatika. Někdy proto jsou nazývána **cílená** nebo **směřovaná léčiva** (targeted drugs).

O jejich použití hovoří někteří autoři jako o „biologické léčbě“, jiní za „biologická léčiva“ považují jen monoklonální protilátky a jiné terapeutické biopolymery – některé bílkoviny, oligonukleotidy, celé geny s jejich vektory apod.

## Příčiny nádorových onemocnění.

Primární příčinou nádorových onemocnění je **nahromadění poruch genů**, které řídí růst a dělení, diferenciaci a smrt buněk v organismu. Na vzniku poruch genů, **mutacích**, se podílí řada faktorů. Mutace mohou být genové, chromosomální nebo genomové. **Genové mutace** jsou způsobeny záměnou bází DNA, vložením nadbytečných (inzerce) nebo naopak vynecháním (delece) bází.

Záměna jedné báze v řetězci DNA genu se nazývá **jednonukleotidový polymorfismus** (SNP – single nucleotide polymorphism – pozor – nezaměňovat s polymorfií krystalů látek). Někteří autoři rozlišují mezi mutacemi a polymorfismem genů podle jejich četnosti: za mutace považují takové změny genomu, které postihují méně než 2% populace, jsou-li změny četnější, mluví o polymorfismu



Výsledkem záměny bází v nukleotidových sekvencích DNA jsou změny struktury bílkovin, které jsou genem kódovány. Pokud tyto změny znamenají záměnu aminokyseliny v aktivním nebo alosterickém místě, může mít mutovaná bílkovina nižší aktivitu nebo úplně ztratit svoji funkčnost. Některé mutace mohou naopak mít za následek i zvýšení aktivity bílkovinného produktu. Kritické přitom může být zvýšení nebo naopak potlačení aktivity enzymů, které ovlivňují mechanismy dělení buněk. Funkčnost bílkovinného produktu může být ovlivněna i mutacemi, které způsobí, že některá trojice nukleotidů se změní na „stop“ kodon (TAA, TAG nebo TGA), který je pokynem pro ukončení translace, takže výsledná bílkovina je pak zmenšená. Jinými mutacemi jsou „indely“ – vložení (**insece**) nebo vynechání (**delece**) jedné nebo více bází. Pokud nejde o tripletový indel, pak přitom dojde ke změně čtecího rámce DNA. Část nebo i celý bílkovinný produkt translace je pak tvořen zcela jinými aminokyselinovými řetězci než původní bílkovina a ztratí proto svoji původní funkci. Mutace mohou být způsobovány různými vnějšími faktory, jako je působení karcinogenů nebo záření. Nejčastěji k nim ale dochází spontánně i bez účinku vnějších faktorů v důsledku chyb při replikaci DNA. Buňky ale mají k dispozici systémy, které umí takové chyby rozpoznávat a opravovat a případně nastartovat smrt buněk s neopravitelnými poruchami. I takové systémy ale mohou selhat a dokonce mohou zajišťovat věrnost replikace a transkripce DNA v buňkách, které již byly transformovány na buňky nádorové.

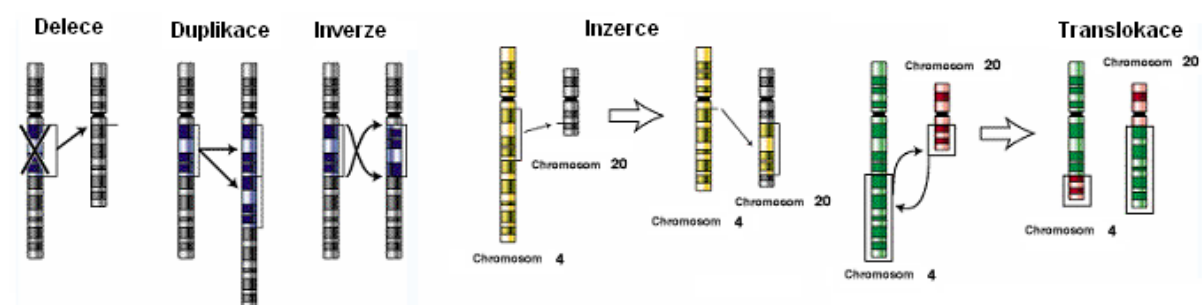
**Chromosomální mutace** jsou charakterizovány zlomy a přestavbou struktury chromosomů, při nichž dochází ke změnám počtu kopií genů (delece, multiplikace) nebo místa jejich výskytu přesunem genů nebo jejich úseků (insece, translokace) z jednoho chromosomu na druhý. Výsledkem pak může být abnormální počet kopií genu a tedy i jeho nedostatečná nebo naopak nadměrná exprese.

Např. multiplikace genů kódujících receptory pro růstové faktory může vést častějšímu dělení buněk, i když vnější signál k dělení předávaný růstovými faktory nebyl posílen.

Dopad na růst, dělení nebo zánik buněk může mít i **translokace (přesun) genů** mezi různými chromosomy.

Např. výsledkem přesunu genu *abl*, z chromosomu 9 na chromosom 22 je fúzní gen *bcr-abl*. Gen *abl* kóduje tyrosinkinasu, která po interakci se signální molekulou fosforyluje a tím aktivuje bílkoviny podporující buněčné dělení. Tyrosinkinasa kódovaná fúzním genem *bcr-abl* ale vnější signál vůbec nepotřebuje a tyto proteiny aktivuje trvale. Dělení buněk tak není regulováno, což se projeví onemocněním pacienta s fúzním genem chronickou myeloidní leukémií. K nastartování nádorového bujení nemusí ale vést jen fúze genů, ale i přesunutí regulačních oblastí DNA z jednoho chromosomu na jiný, do blízkosti genu, který je tím aktivován

#### Příklady chromosomálních mutací

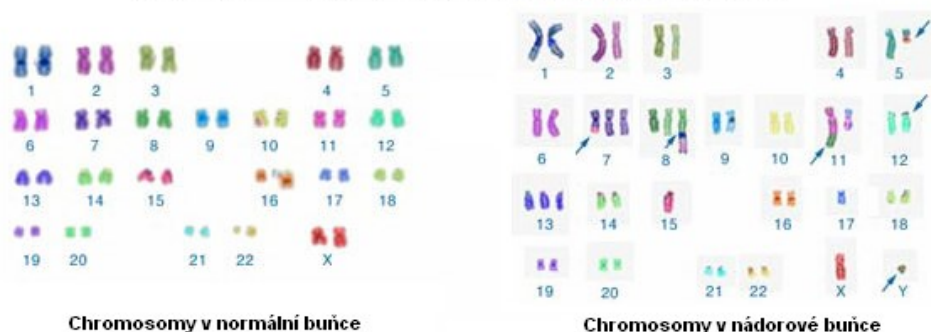


Význam pro zdravotní stav organismu mohou mít nejen změny v kódujících sekvencích DNA, exonech, ale i v nekódujících částech molekuly DNA, intronech

Je-li do intronu vloženo příliš mnoho opakujících sekvencí, může být příslušný chromosom „křehký“ (fragilní), což může vést k jeho zlomům nebo zeslabení. Postižený jedinec pak může trpět různými poruchami, např. pacienti se „syndromem fragilního [chromosomu] X“ jsou mentálně retardováni.

Projevem **genomových mutací** je aneuploidie, ztráta jednoho párového chromosomu, nebo naopak nadbytečná přítomnost chromosomu v buněčném jádře (trisomie – trojice místo páru chromosomů).

#### Chromosomální a genomové mutace v nádorových buňkách



Genomové mutace jsou u nádorových buněk poměrně časté. Podle nedávné analýzy genomů více než 43 tis. nádorů bylo až 68% jejich buněk aneuploidních. K aneuploidii může docházet, jestliže se při dělení buněk vytvoří místo dvou tří centrosomy – organely zajišťující při dělení buněk uspořádání chromosomů do mitotického vřeténka. Někdy je vztah genomových mutací k onemocnění znám, např. trisomie 21. chromosomu je příčinou Downova syndromu, u nádorových buněk to ale nemusí být zřejmé. Genová mutace, které poškodí regulační tumorsupresorový gen jen na jednom z párových chromosomů nemusí mít za následek ztrátu tumorsupresorové aktivity, pokud není současně poškozen i stejný gen druhého chromosomu. Aneuploidie spojená s genovou mutací ale může znamenat úplnou ztrátu funkčnosti genu. Trisomie zase může nežádoucím způsobem zvyšovat počet kopií genů a tím přinášet riziko nadměrné exprese onkogenů. V nádorových buňkách bylo zjištěno i zdvojení párů chromosomů, diploidie.

K mutacím může docházet **spontánně** (chybami při replikaci) nebo **vlivem mutagenních faktorů**. Jejich podstata může být fyzikální (záření), chemická nebo i biologická. Mutace mohou být **somatické**, které postihují běžné buňky tkání, nebo **gametické**, k nimž dochází v zárodečných buňkách.

Somatické mutace mohou zapříčinit buněčnou smrt nebo nádorovou přeměnu buňky, se smrtí jedince ale zanikají. Gametické mutace se přenášejí na potomky, vyskytují se v jejich somatických i zárodečných buňkách a mohou tak být příčinou dědičné náchylnosti k různým onemocněním, která se může projevit zvýšeným výskytem nádorových onemocnění v některých rodinách.

Geny stejného typu se nazývají **alely**. V normálních diploidních buňkách se vyskytují v párech. Je-li poškozena jen jedna alela z páru, nemusí ještě být normální funkce buňky narušena.

Geny v párech alel nebývají úplně stejné, každá alela může mít poněkud odlišnou sekvenci nukleotidů. Tento jev se nazývá **heterozygotnost**. Nekóduje-li jedna alela genu funkční bílkovinný produkt, může ji u heterozygotů zastoupit druhá. V lidském genomu je asi 20-23 tisíc genů a každý má v průměru 4 exony s celkem asi 1.350 párů bází. Pravděpodobnost, že k mutaci dojde současně v obou alelách je asi  $1:10^{12}$ . Dva chromosomy, z nichž každý nese jednu alelu mutovaného genu, se ale mohou seřadit vedle sebe, přičemž dojde k porovnání sekvencí DNA, po němž může následovat tzv. **rekombinace homologní DNA**. Sekvence DNA jedné alely na jednom chromosomu se přitom nahradí odpovídající sekvencí na druhém chromosomu. Výsledkem je, že buňka ztratí heterozygotnost, protože obě alely genu z jednoho páru chromosomů pak už nesou totožnou genetickou informaci. Ta pak může být nežádoucí. Dochází k tomu asi jedenkrát na každých tisících dělení buněk a to už představuje poměrně vysokou pravděpodobnost nádorové proměny buňky.

**Mutace genů jsou v buňkách poměrně časté, zdravý organismus se však s nimi umí vyrovnat.** Některé škodlivé mutace ale mohou být provázeny dalšími zděděnými nebo postupně vznikajícími mutacemi vedoucími k **narušení reparačních systémů buňky**, které umí vadné geny opravovat, k poruchám mechanismu **separace chromosomů při buněčném dělení** (takové mutace mohou být příčinou aneuploidie), k **narušení mechanismů buněčné smrti** nebo k selhání **imunitního systému organismu**, který dokáže nádorové buňky rozpoznávat a likvidovat. **Výsledkem pak může být nádorová transformace buněk projevující se narušením složitých systémů regulace buněčných procesů, zejména růstu a dělení.** Odhalování příčin vzniku rakoviny na úrovni genů je značně složité. S tím, jak roste poznání lidského genomu, přibývají i poznatky o mutacích genů v nádorových buňkách. Ukazuje se, že **k nádorové transformaci buňky nestačí jediná mutace**, ale nahromadění různých poruch v genomu.

Kdyby stačila jediná mutace, pak by pravděpodobnost nádorového onemocnění byla u sedmdesátníků jen 7x vyšší než u desetiletých dětí. Ve skutečnosti ale je tato pravděpodobnost nejméně o dva řády vyšší, např. u kolorektálního karcinomu, nádoru střeva a konečníku, je asi 1000násobná. Předpokládalo se, že vznik nádorů je podmíněn nejméně třemi mutacemi protoonkogenů a tumorsupresorových genů. Mapování genomu nádorových buněk ale ukázalo, že situace je složitější. Četnost genových mutací po změně normální buňky na nádorovou je mnohem vyšší, než se předpokládalo. Výsledkem analýzy 13 tis. genů z 11 buněčných linií z nádorů prsu a konečníku bylo překvapivé zjištění, že téměř 11% genů bylo mutovaných. Po kontrole výsledků dospěli vědci k názoru, že nejméně 71 mutací genů má určitý vztah ke vzniku nádorů prsu a nejméně 52 mutací může souviset s nádory střeva a konečníku. Při dalším porovnávání genů v nádorových a normálních buňkách bylo nalezeno kolem 1700 mutací specifických pro nádorové buňky, z toho asi 150 mutovaných genů může spouštět nádorovou transformaci. Podle nových poznatků mají se vznikem a růstem nádorů souviset mutace až 400 genů, tj. téměř 2% všech lidských genů. Variabilita onemocnění přitom komplikuje terapii.

Pro nádorovou transformaci jsou důležité především **mutace protoonkogenů na onkogeny**, které stimuluje buněčný růst a dělení nebo **mutace inaktivující tumorsupresorové geny** kódující bílkoviny, které zastavují růst a dělení buněk s poškozeným genomem tím, že jim dávají signály k buněčné smrti – apoptose (viz dále).

Ke změně protoonkogenu na onkogen může stačit záměna jediné báze, např. pro vznik onkogenu *ras* vstačí, je-li v sekvenci protoonkogenu GCG GGC GGT nahrazen jeden guanin za thymin: GCG GTC GGT. Frekvence mutací je největší v těch buňkách, které rychle rostou a dělí se, protože v těchto buňkách se DNA častěji replikuje a tedy může častěji docházet k chybám.

Některé faktory, jako je ultrafialové záření, působení určitých chemických látek, trvalé fyzikální dráždění, infekce nebo i zděděný charakter genů, mohou frekvenci nežádoucích mutací zvyšovat. Např. pravděpodobnost mutací genů v buňkách plicního epitelu je asi 10x vyšší u kuřáků, kteří zásobují svoje plíce kancerogenními látkami vznikajícími při hoření cigaret, než u nekuřáků. Podle některých údajů má v průměru docházet k jedné mutaci po vykouření 15 cigaret. Mutacemi vznikající onkogeny se zpravidla nedědí. Charakter onkogenů mají však některé onkogenní viry, které si během evoluce doplnily svůj genom o onkogen „ukradený“ ze savčích nádorových buněk. Při infekci pak mohou onkogen zanášet zpět do buněk a v nich vyvolávat nádorovou přeměnu. Mutace způsobující inaktivaci tumorsupresorů nebo genů kódujících reparační enzymy děděny být mohou, čímž se vysvětluje zvýšená náchylnost k onemocnění v některých rodinách

Příčinou poruch buněčné regulace vedoucích k nadměrnému růstu a dělení buněk nemusí být pouze genové mutace, ale i změněné množství některých regulačních bílkovin v buňkách, způsobené delecí nebo naopak multiplikací genů při chromosomálních nebo genomových mutacích

Předpokládalo se, že na rozdíl od velkého počtu bodově mutovaných genů v nádorových buňkách, je počet nadměrně amplifikovaných genů jen nízký, později publikované výsledky však uvedly, že takových genů může být až 77. Z toho nejméně 3 amplifikované geny nebo jimi kódované bílkoviny souvisejí s nádorovou transformací a jsou proto cílem protinádorových léčiv, u 12 dalších genů jsou k dispozici dostatečně přesvědčivé důkazy o jejich podílu na nádorovém bujení a u zbývajících genů zatím nebyly dosavadní důkazy hodnoceny jako zcela spolehlivé.

Situaci dále komplikuje to, že průběh a výsledek procesů buněčného růstu a dělení nezávisí jen na změnách charakteru nebo počtu genů způsobených mutacemi, ale i na tom, jak snadno a zda vůbec dochází k přepisu genetické informace z různých genů prostřednictvím mRNA na kódované bílkoviny. Expresi genů mohou ovlivňovat **epigenetické změny**, při nichž je některými enzymatickými procesy modifikována DNA nebo struktura histonů, bazických bílkovin, kolem nichž se vine dvoušroubovice DNA.

Epigenetické změny mají významnou úlohu při vývoji organismu, mohou však přispívat i k nádorové transformaci. Vyvolává je buď enzymatická methylace cytosinových zbytků DNA, nebo modifikace (hlavně acetylace a desacetylace, dále i methylace, fosforylace apod.) koncových aminoskupin histonů, bazických bílkovin, kolem nichž je v buněčném jádře ovinuta DNA. V lidském genomu je určité množství cytosinových zbytků (asi 4%) nahrazeno 5-methylcytosinovými. Stupeň methylace cytosinu se přitom mění během vývoje, v některých sekvencích genů dochází k methylaci, v jiných k demethylaci. Vysoký stupeň methylace znesnadňuje interakce enzymů řídících transkripci DNA. Transkripce genetické informace z hypermethylovaných genů na mRNA je tím potlačena, což se projeví v tom, že některých bílkovin se v buňce tvoří méně. Podobně jako methylace cytosinu ovlivňují přístupnost DNA pro transkripční faktory i modifikace histonů. Acetylace nebo fosforylace aminoskupin snižuje bazicitu histonů a tím usnadňuje přepis DNA, odštěpení acetyl skupin nebo dokonce methylace primárních aminoskupin v histonech, které zvyšují bazicitu, mají naopak za následek pevnější „připoutání“ kyselého DNA k histonům a tím i zhoršení možností transkripce.

Geny mohou být kromě toho „umlčeny“ i na úrovni translace tzv. „**RNA interferencí**“ (RNAi). Na té se podílejí **malé interferující RNA** (siRNA, small interfering RNA) a **mikroRNA** (miRNA), které patří do rodiny nekódujících nukleových kyselin. Jsou to malé oligonukleotidy komplementární k určitým částem mediátorové RNA. Po interakci s těmito oligonukleotidy je mRNA blokována a/nebo rozštěpena, takže pak nemůže splnit svoji funkci templátu pro syntézu odpovídající bílkoviny.

Malé regulační RNA byly objeveny v r. 1993 u červíka *Caenorhabditis elegans*, předtím byly považovány pouze za fragmenty RNA. Jsou to oligoribonukleotidy se 17-25 bázemi, které jsou přirozenými regulátory exprese genů. Ukázalo se, že mají významnou úlohu při regulaci přepisu asi 30% genů a tím se podílejí na vývoji, diferenciaci a stabilizaci tkání. To vyvolalo značný zájem o jejich studium. Dnes je lidských siRNA a miRNA známo na 600. siRNA jsou tvořeny krátkými zdvojenými řetězci RNA, miRNA jsou jednořetězcové. Intermediární strukturu mají krátké vlásenkovité RNA (shRNA, short hairpin RNA), tvořené jedním řetězcem s komplementárními konci, které jsou spojeny v úzkém ohybu a podobají se tak vlásence. Cílovým místem **siRNA** jsou zejména oblasti mRNA bohaté na tzv. AU-elementy. Ty se často vyskytují v mRNA odvozených od onkogenů, siRNA tak mohou blokovat jejich přepis. Při interakci nasměrují siRNA k mRNA s komplementární sekvencí komplex RISC (RNA-induced silencing complex), který část mRNA rozštěpí. Zbytek molekuly mRNA se pak stane vysoce náchylný k další degradaci. **miRNA** působí odlišným způsobem. Translaci blokuje také, nemusí však vyvolávat štěpení mRNA.

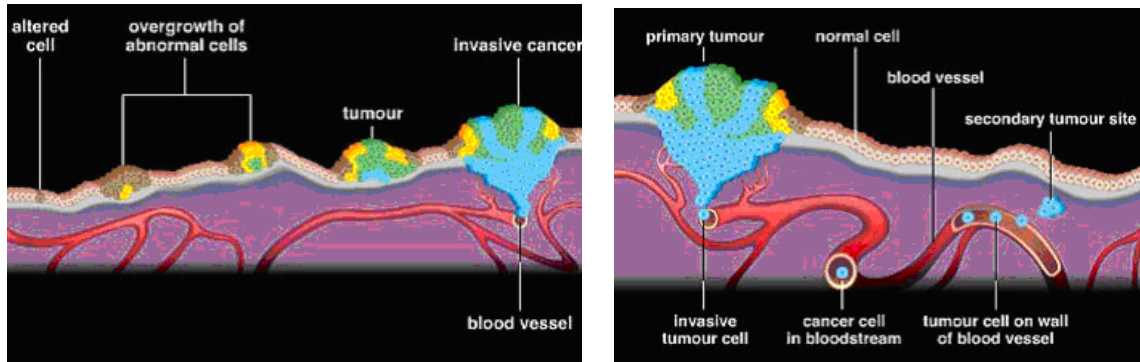
Zatímco komplementarita siRNA je vysoká, k dostatečně silné interakci miRNA s mRNA má stačit, aby komplementární byla sekvence pouhých 2-8 nukleotidů na 5'-konci. Jedna miRNA tak může interagovat s celou řadou různých mRNA. Blokáda funkce určité miRNA může naopak ovlivňovat expresi mnoha genů v různých tkáních. V některých nádorech byl zjištěn zvýšený výskyt určitých typů miRNA, které tam patrně inaktivují tumorsupresorové geny tlumící růst a dělení nádorových buněk.

Důležitou, ale zatím ne zcela objasněnou, roli v regulaci exprese genů, mají i **dlouhé nekódující RNA** (long non-coding RNA, lncRNA), které byly původně považovány za „odpadní“ (junk) RNA.



Jde o oligoribonukleotidy s řetězcem obsahujícím více než 200 bází, které nekódují bílkoviny. V buňkách některých nádorů, především nádorů prostaty, bylo zjištěno zvýšené množství určitých lncRNA, jejichž úloha souvisí s funkcí androgenového receptoru při podpoře nádorového růstu. Dlouhé nekódující RNA mají v buňkách řadu funkcí. Mohou se podílet na potlačení nebo naopak aktivaci transkripce, ovlivňovat epigenetickou regulaci, blokovat miRNA a ovlivňovat i aktivitu některých bílkovin.

**Ke vzniku nádorů dochází postupně, s tím jak roste počet nežádoucích genetických i epigenetických změn v buňkách a jak se množí takto transformované buňky.**



Zdroj: <http://www.sciencemuseum.org.uk/exhibitions/lifecycle/77.asp>

V tkáních se nejprve objevují abnormální struktury, které však jsou ještě tvořeny buňkami s normálními znaky (hyperplázie). Pak vznikají shluky buněk s některými rysy nádorových buněk (dysplázie). Ty pak mohou přerůst do tumorů, shluků nádorových buněk, které se pak již nekontrolovaně množí (neoplázie). Přitom mohou zůstat lokalizované v primárním nádoru nebo se mohou uvolnit, proniknout do dalších tkání a tam vyvolat vznik sekundárního nádoru (metastáze).

## Charakteristiky nádorových buněk

**Nádorové buňky se odlišují od normálních tkáňových buněk v těchto vlastnostech:**

- Zatímco tkáňové buňky jsou diferencované a vysoce specializované, nádorové buňky mívají spíše **charakter nezralých a nediferencovaných buněk.**

V některých nádorových, ale ne normálních buňkách, jsou produkovány látky stejné jako v buňkách embrya. Je to způsobeno mutacemi nebo dalšími změnami genomu vedoucími k úplnému umlčení nebo alespoň potlačení exprese genů regulujících diferenciaci buněk a/nebo naopak aktivací genů řídicích rychlý růst buněk embrya nebo genů, které jsou ve zralých tkáňových buňkách dospělého jedince „umlčeny“. Výskyt stejných látek v nádorových buňkách jako v buňkách embrya (např. karcinoembryonální antigen, CEA, nebo  $\alpha$ -fetoprotein) je využíván v diagnostice.

- **Nádorové buňky se dělí rychleji než normální buňky.**  
Rychlost růstu nádoru je zpočátku exponenciální, s narůstající hmotností nádoru se růst zpomaluje, protože začíná vážnout přísun živin a kyslíku. Příčinou rychlého růstu a dělení nádorových buněk jsou poruchy mechanismů regulace buněčných procesů a změn. Příčinami mohou být mutace inaktivující tumorsupresorové geny, jejichž produkty určují, zda se buňka bude dále dělit, přejde do klidového stavu nebo podlehe buněčné smrti, aktivace onkogenů nesoucích informace vedoucí k malignímu bujení, duplikace nebo translokace genů účastnících se přenosu signálů k buněčnému dělení, popř. zvýšené nebo snížené množství regulačních nekódujících RNA v buňce
- **Nádorové buňky produkují ve zvýšené míře angiogenní růstové faktory**  
Rychle rostoucí nádorové buňky potřebují zvýšené množství živin. Jejich přívod jim spolu s přívodem kyslíku zajišťuje cévní systém, který se v nádoru vytváří. Nádorové buňky proto (stejně jako embryonální buňky) produkují specializované růstové faktory, jako je vaskulární endoteliální růstový faktor, které v nádoru vyvolávají angiogenesi, vznik nových cév.
- **Normální buňky dostávají z vnějšího prostředí signály k dělení, což zprostředkovávají různé růstové faktory. Nádorové buňky mohou ale být v tomto směru úplně nebo částečně soběstačné a vnější signály k buněčnému dělení pak buď vůbec nepotřebují, nebo k jejich dělení stačí slabší stimuly**  
Projevuje se to např. v tkáňových kulturách, kde normální buňky bez růstových faktorů nerostou, ale nádorové buňky ano. Signály k růstu a dělení buněk jsou zprostředkovány interakcemi růstových faktorů s receptory na povrchu buňky, které jsou spřáhány s vnitrobuněčnými proteinkinasami signalizačních drah. Nádorové buňky mohou mít zvýšené množství receptorů. K růstu a dělení je pak může stimulovat i tak malé množství růstových faktorů, jaké k růstu a dělení normálních buněk nestačí. Někdy si nádorové buňky mohou samy produkovat větší množství růstových faktorů, jindy jsou jejich receptorové proteinkinasy mutacemi pozměněné tak, že jejich aktivita je trvalá a nezávisí na tom, zda receptor interaguje s růstovým faktorem nebo ne.
- Jiné vnější signály naopak růst buněk zastavují. Normální buňky pak vyplní jen ohraničený tvar tkáně. Nádorové buňky na protirůstové signály nereagují, **nerespektují integritu okolních tkání.**

Tkáňové buňky jsou pevně zachyceny v extracelulární matici, která tvoří jakousi kostru tkáně, pomocí adhesivních bílkovin, integrinů. Integriny lze považovat za receptory, které při interakci s extracelulární maticí dávají buňce signál, aby zastavila svůj růst a dělení nebo aby dokonce zahájila procesy vedoucí k buněčné smrti. Obsah a zastoupení integrinů v nádorové a normální tkáni se liší. Nádorové buňky mohou produkovat integriny, které protirůstové signály nezprostředkovávají nebo dokonce vysílají signály prorůstové. Invazivní charakter nádorových buněk souvisí i s aktivací matricových metaloproteinů i dalších enzymů, které odbourávají složky extracelulární matrice tkání a uvolňují tím prostor pro nádor, který pak tkáň prorůstá.

- Se změnami v zastoupení integrinů a aktivací matricových metaloproteinů souvisí i **nedostatečná soudržnost buněk** v primárním nádoru. Ty se z něho mohou uvolnit a dostat se do dalších míst organismu, kde vyvolávají růst sekundárních nádorů, **metastázi**.

Uvolněné nádorové buňky pronikají přes bazální membránu nádoru narušenou metaloproteinázi a cévní stěny až do krevních nebo lymfatických cév v nádoru a jimi pak putují organismem. V cévách vytvářejí nádorové buňky mikroemboly, shluky s krevními destičkami, které se mohou přichytit na stěny cév. Přes cévní stěny pak mohou nádorové buňky proniknout do blízkých orgánů a tam se začít nekontrolovaně dělit až vznikne sekundární nádor. Primární nádory nejsou samy o sobě příliš zhoubné, příčinou převážné většiny úmrtí na nádorová onemocnění jsou spíše četné metastázy.

- Nádorové buňky se vyznačují **genetickou nestabilitou a klonálním charakterem**. Buněčná populace v nově zjištěných nádorech bývá tvořena  $10^9 - 10^{12}$  buňkami, které jsou geneticky značně heterogenní. Geny v nádorových buňkách jsou nejen mutované, ale navíc při častějším dělení buněk dále mutují, zejména, jsou-li vystaveny působení cytostatik nebo záření. Terapie, která nedokáže všechny nádorové buňky zlikvidovat, vyvolává selekční tlak. Přežívají jen nádorové buňky s mutacemi, které jim zajišťují zvýšenou odolnost vůči účinkům radioterapie nebo použitých cytostatik. V nádoru tak postupně narůstá podíl odolnějších buněk, které jsou po genetické stránce nejlépe vybavené. Ty pak při dalších děleních vytvoří geneticky identické rezistentní klony, které nakonec v nádoru převládou.

- Nádorové buňky **dovedou unikat likvidaci imunitním systémem organismu**.

Imunitní systém je schopen kontrolovat růst nádorových buněk v raných stádiích karcinogeneze, s pokročilým růstem nádoru ale může být imunitní systém paralyzován a někdy může dokonce proliferaci nádorových buněk podporovat. Fáze úniku se někdy označují jako 3E. První je fáze eliminace (Elimination), kdy imunitní systém z těla odstraňuje všechny potenciálně nebezpečné buňky. Následuje fáze rovnováhy (Equilibrium), kdy buňky, kterým se podařilo uniknout likvidaci, v těle přetrvávají, ale imunitní systém jejich růst a množení kontroluje, čímž zajišťuje, že organismu ještě neškodí a konečně fáze, kdy nádorové buňky jakékoliv eliminaci a kontrole imunitním systémem unikají (Escape). Podílejí se na tom mutace genů kódujících specifické antigeny na povrchu nádorových buněk, kterých je pak příliš málo nebo nejsou imunitním systémem rozpoznávány, maskování nádorových antigenů glykosylací, např. navázáním kyseliny sialové a konečně vznik ochrany nádorových buněk před imunitním systémem podobným mechanismem, jakým jsou chráněny normální buňky před autoimunitními reakcemi. Selhávání imunitního „dozoru“ se prohlubuje při stárnutí organismu.

- V nádorových buňkách dochází k jiným **epigenetickým změnám** než v normální tkáni.

Ve většině nádorových buněk je obsah 5-methylcytosinu asi poloviční ve srovnání s normálními buňkami. Brzdící vliv methylace na expresi genů se v nich proto neprojevuje. Někdy však byla v nádorech pozorována hypermethylace DNA, např. v sekvencích řídicích přepis tumorsupresorových genů. Rozdíly mohou být i ve stupni modifikace histonů nebo ve výskytu miRNA. Zvýšená nebo naopak potlačená exprese genů vyvolaná epigenetickými změnami pak může zvyšovat množství bílkovin kódovaných onkogeny nebo naopak snižovat obsah tumorsupresorů a reparačních enzymů v buňce

- Nádorové buňky mají **pozměněný metabolismus**

Nádorové buňky využívají pro svůj růst a dělení více glukosy než buňky normální. Již v první polovině 20. století zjistil Otto Warburg, že nádorové buňky metabolizují glukosu na kyselinu mléčnou, a to i v přítomnosti kyslíku, zatímco normální buňky ji převádí na pyruvát, který pak neredukují na laktát, ale využívají v Krebsově cyklu k tvorbě energie. Zatímco v normálních buňkách může teoreticky vznikat z 1 molekuly glukosy energie ve formě 38 molekul ATP, v nádorových buňkách to jsou jen 2 molekuly ATP. Snižovanou produkci energie nahrazují nádorové buňky zvýšeným přísunem glukosy pomocí příslušné transportní bílkoviny a podstatně vyšší rychlostí její metabolické přeměny. V nádorových buňkách je pozměněn i metabolismus glutamátu resp. glutaminu. Nedávno bylo při podrobném studiu metabolismu nádorových buněk také zjištěno, že existuje značná korelace mezi mitochondriální biosyntézou glycinu a jeho spotřebou a rychlostí růstu nádorových buněk.

- Další základní charakteristikou nádorových buněk je jejich **„nesmrtelnost“**.

Běžné tkáňové buňky se mohou dělit jen asi 200x, nádorové buňky neomezeně. Při buněčném dělení zralých diferencovaných tkáňových buněk dochází k postupnému zkracování konců chromosomů – tzv. telomer. Tyto telomery jsou tvořeny asi 2000x opakující se hexanukleotidovou sekvencí 5'-TTAGGG-3'. Při každém buněčném dělení se telomery o několik sekvencí zkrátí. Zkrácení telomer na kritickou délku je signálem, který další dělení buněk zastavuje a zahajuje procesy vedoucí k buněčné smrti – apoptose. Ke zkracování telomer nedochází v zárodečných buňkách, které **obsahují aktivní formu enzymu telomerasy**. Tento enzym na konce chromosomů připojuje opakující se telomerovou sekvenci s asi 60 nukleotidy, čímž naopak telomery prodlužuje. V normálních buňkách dospělých organismů je telomerasa inaktivní, ale u asi 85% nádorových buněk je její aktivita obnovena. Tím tyto buňky získávají nesmrtelnost. Při studiu vlivu protinádorových léčiv se používají v různých laboratořích celého světa buněčné kultury tvořené tzv. HeLa buňkami. Ty dodnes neztratily schopnost se dělit, přestože byly získány již v r. 1951 při biopsii nádoru děložního čípku **Henriety Lachs**, která tehdy zesnula ve věku 31 let.

- „Nesmrtelnost“ nádorových buněk nesouvisí jen s doplňováním nukleotidových sekvencí telomer, ale obecně s **narušením mechanismů řídicích buněčnou smrt, apoptosu.**

Apoptosa je proces, kterým se organismus zbavuje buněk přestárých, zbytečných nebo poškozených (např. chromosomálními nebo genomovými mutacemi). Je iniciována interakcemi vnějších faktorů s „receptory smrti“ na povrchu buňky nebo vnitrobuněčnými signály, jakými může být zkrácení telomerů nebo poškození DNA. Jiné vnější nebo vnitrobuněčné faktory mohou naopak apoptosu zablokovat. Mezi faktory určujícími, že má proběhnout apoptosa, patří tzv. tumorsupresory, např. produkt exprese genu označovaného jako *p53*. U nejméně 40% nádorů všech typů bylo zjištěno, že obsahují mutantní formy tohoto genu, mutovaný gen *p53* se vyskytoval dokonce u 96% nádorů vaječníků. Buňky řady dalších nádorů obsahovaly protein kódovaný genem *p53*, který sice měl téměř normální složení, byl však inaktivní.

## Léčba nádorových onemocnění

Vzhledem k různorodosti nádorových onemocnění, četnosti faktorů, které je mohou způsobit a neznalosti skutečné příčiny vzniku konkrétního nádoru, je účinná onkologická léčba obtížná. V současnosti jsou základními metodami léčby rakoviny chirurgický zásah, léčba ozařováním a chemoterapie protinádorovými léčivy. Nově se začíná prosazovat imunoterapie a genová terapie. Všechny postupy protinádorové terapie se vzájemně doplňují a často kombinují.

O jejich uplatnění rozhoduje rozsah, lokalizace a rozšíření nádoru v organismu. Vyléčení přináší především chirurgické odstranění nádoru, které je podle statistik úspěšné u asi poloviny případů. Musí ale jít o včas odhalené a lokalizované nádory. Před zákrokem může být nasazena preoperativní (neoadjuvantní) chemoterapie s cílem dosáhnout určitého zmenšení nádoru. I když chirurgické odstranění lokalizovaných nádorů stále dává největší šance na vyléčení, úplné odstranění všech nádorových buněk z organismu není vždy možné. Podobně je tomu při ozáření nádorové tkáně. Samostatně použitá radioterapie má být úspěšná u 27% pacientů, jako doplněk chirurgického zásahu u 13%. Chemoterapie zatím přináší šanci na úplné vyléčení sice jen u 11% případů, může však prodlužovat dobu života nemocných, někdy i významně. Postupem první volby je chemoterapie při léčbě nádorů, které nelze chirurgicky ani ozařováním odstranit pro riziko poškození životních funkcí nebo které metastázovaly a rovněž i u maligních onemocnění krevetvorby, kdy nelze provést transplantaci buněk kostní dřeně. Nepodaří-li se primární nádor zcela eliminovat, mohou se nádorové buňky "zbytkového onemocnění" po zotavení organismu znovu začít množit, což se projeví relapsem nádorového onemocnění. Zabránit návratu onemocnění je úkolem další léčby. Po primárním zákroku proto často následuje doplňková (adjuvantní) chemoterapie, jejímž cílem je likvidace nádorových buněk, které mohou zbývat buď na místě původního nádoru, nebo ve formě metastáz v dalších orgánech.

V léčbě nádorových onemocnění se chemoterapie začala uplatňovat od konce 40. let 20. století. Zpočátku byla využívána pro pacienty s onemocněním, u nichž nemohl být použit jiný způsob léčby, pak začala být nasazována i po chirurgických zákrocích k likvidaci zbytkových nádorových buněk nebo při radioterapii ke zvýšení citlivosti nádorů na ozařování. Jako rovnocenná s ostatními léčebnými postupy se u některých typů nádorů začala chemoterapie postupně prosazovat od 60. let 20. století. Úspěchy přinesly objevy nových účinných cytostatik, „hormonální“ terapie a zavedení léčiv ovlivňujících imunitní systém.

Jak název napovídá, cytostatika zastavují buněčný růst a dělení. Postihují především ty buňky, které se rychle dělí. Jsou to především buňky nádorové, negativně ovlivněny ale mohou být i zdravé dělicí se buňky, především buňky kostní dřeně vytvářející krvinky (výsledkem může být narušení imunity), buňky střevní sliznice a vlasové kořínky. Selektivita zásahu chemoterapeutik se ale zvyšuje. „Hormonální“ terapie je založena na zjištění, že růst některých nádorů, jako jsou nádory prsu, prostaty, vaječníků apod., je hormonálně závislý. Zastavují jej proto látky, které účinek hormonů ruší. Imunomodulační léky mají za úkol stimulovat imunitní systém organismu tak, aby dokázal účinněji likvidovat nádorové buňky.

Poznání mechanismu účinku jednotlivých protinádorových léčiv umožnilo formulovat základy racionální taktiky při léčbě nádorových onemocnění chemoterapeutiky.

Jednotlivá léčiva mohou brzdit růst a dělení buněk různými způsoby. Účinnost protinádorové terapie se proto podstatně zvýšila, když se místo jednoho ho léčiva začaly používat kombinace několika léčiv s různými mechanismy účinku.

Hlubší pochopení příčin transformace normálních buněk na nádorové a poznání někdy jen malých, ale významných rozdílů na molekulární úrovni mezi normálními a nádorovými buňkami přineslo možnost zvýšení selektivity terapeutického zásahu. Zrodila se tzv. **cílená terapie.**

Byla vyvinuta léčiva, jejichž cílové struktury se vyskytují výhradně nebo převážně v nádorových buňkách. Jejich působení na normální buňky je proto jen omezené. Tím jsou sníženy nežádoucí vedlejší účinky nových selektivnějších léčiv. Pokroky diagnostiky umožňují určit a kvantifikovat určité pozměněné geny a jimi kódované cílové enzymy a další proteiny v nádorech a předpovídat, zda a jak bude léčivo na pacienty působit. To je základem **personalizované (precizní) terapie**, kdy jsou pacientovi podávány jen léky s předpokládaným nejvyšším účinkem na jeho nádor.

Při svém vývoji prošla chemoterapie obdobím nadšeného přijímání, po němž však následovala skepse a tvrdá kritika vyvolané závažnými vedlejšími účinky cytostatik. Na přelomu tisíciletí vystřídala skepsi euforie, kterou vyvolaly úspěchy cílené chemoterapie.

Tu pak vystřídal kritičtější přístup, protože ani cíleně zaměřená protinádorová léčiva nejsou zcela prostá vedlejších účinků, vzhledem ke specifickému účinku nepůsobí na všechny nádory a kromě toho současnou onkologií značně prodražují.

V posledních letech přinesly onkologickým pacientům novou naději na vyléčení léčiva a přípravky zaměřené na podpoře imunitního systému pacienta tak, aby sám dokázal nádorové buňky zlikvidovat.

Nádorové buňky se postupně učí vyhýbat se imunitnímu dozoru pacientova organismu. Přitom produkují ochranné bílkoviny, které se váží na určité receptory na cytotoxických buňkách T-lymfocytech a tím tyto buňky inaktivují. Zablokování receptorů nebo ochranných bílkovin vhodnými protilátkami zabrání této inaktivaci a cytotoxické T-lymfocyty mohou znovu začít s likvidací nádorových buněk. U některých nádorů, a to i ve velmi pokročilém stadiu, je tento způsob „imunoterapie“ velmi úspěšný a vede k vyléčení, někdy ale nefunguje a příčiny selhání se nyní teprve odhalují. Problémem jsou také vedlejší účinky, které postihují 10-20% pacientů a mohou být velmi nepříjemné. První protilátka obnovující aktivitu T-lymfocytů byla povolena v r. 2011, postupně přibýlo několik dalších a byly také rozšířeny povolené indikace. Jiný nadějný postup imunoterapie je založen na využití postupů genového inženýrství, jimiž se do cytotoxických buněk izolovaných z krve pacienta vpraví geny kódující receptory, které umí rozpoznávat antigeny nádorových buněk. Cytotoxické buňky produkující tyto „chimerické antigenní receptory“ se pak v tkáňové kultuře pomnoží a pak vpraví zpět do krve pacienta, v jehož organismu pak úspěšně likvidují nádorové buňky. Poprvé byl tento způsob buněčné imunoterapie v srpnu 2017 povolen FDA, v r. 2019 byli takto léčeni 3 pacienti v ČR. Širšímu využití tohoto způsobu léčby může ale bránit vysoká nákladovost – 475 tis. \$ resp. 373 tis. \$ za léčbu.

### Podle citlivosti k chemoterapii lze nádorová onemocnění rozdělit do 4 skupin.

- První, bohužel zatím poměrně málo početnou, skupinu tvoří nádorová onemocnění, u kterých **může** mít chemoterapie **kurativní účinek**, tj. vést k úplnému vyléčení, a to i v pokročilém stadiu.  
Do této skupiny patří akutní myeloblastická leukemie dětí, Burkittův nebo Wilmsův nádor, Hodgkinův a histiocytární lymfom, Ewingův sarkom, nádory varlat a vaječníků, určité kožní nádory a některé další karcinomy.
- Do druhé skupiny jsou řazeny nádory, u kterých chemoterapie nezaručí vždy úplné vyléčení, má však významný **paliativní efekt** – u značného počtu pacientů vyvolává regresi nádoru, podstatně zvyšuje dobu přežití pacientů a umožňuje jejich návrat do každodenního života, i když někdy jen na omezenou dobu.  
Četnost nádorových onemocnění z této skupiny je 25 – 30%. Patří sem např. karcinomy prsu, endometria (děložní sliznice), prostaty a kůry nadledvin, malobuněčný karcinom plic, akutní myeloblastická leukemie dospělých, chronické leukemie, myelom, neuroblastom, insulinom a osteosarkom.
- Nejčetnější je 3. skupina nádorových onemocnění s incidencí 30-35%, u nichž může být chemoterapie účinná, avšak citlivost vůči chemoterapii ani výsledky nejsou jednoznačné. Přesto je v těchto případech chemoterapie důležitou **doplňkovou metodou**.  
Do této skupiny jsou řazeny nádory orofaciální oblasti ("nádory hlavy a krku"), trávicího ústrojí, centrálního nervového systému, maligní melanom, karcinoid a sarkomy měkkých tkání
- Čtvrtou skupinu tvoří **nádory s malou citlivostí** na současná protinádorová léčiva.  
Do této skupiny s přibližně 20% výskytem patří nemalobuněčný nádor plic, nádory jater, močového měchýře, jícnu, pankreatu, žlučníku, štítné žlázy a některé další.

Zařazení jednotlivých nádorových onemocnění do skupin je pouze **orientační**. Se zaváděním nových protinádorových léčiv a zdokonalováním léčebných režimů se situace mění a některé nádory proto mohou být přerazovány do skupiny s lepší prognózou.

Např. neoperabilní nádory ledvin byly nedávno prakticky vůbec neléčitelné. Od r. 2005 bylo ale do terapeutické praxe zavedeno 8 nových léků (sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, bevacizumab, pazopanib hydrochlorid, axitinib, nivolumab), které sice zatím pacienty s pokročilými stadii karcinomu ledvinových buněk zcela nevyлéčí, ale alespoň významně prodlužují dobu jejich přežití. Kombinace dvou imunoterapeutických protilátek ipilimumabu a nivolumabu proti inaktivačním receptorům na buňkách metastázujícího melanomu některé pacienty vyléčila nebo alespoň výrazně zmenšila jejich nádory.

### Cykly chemoterapie dokáže snížit počet nádorových buněk v průměru o dva řády.

Nejmenší nádory, které lze zjistit současnými diagnostickými postupy, mají  $10^9 - 10^{10}$  buněk, což odpovídá hmotnosti 0,1 – 1 g, velmi často však bývá nádorové onemocnění diagnostikováno, až počet nádorových buněk dosáhne řádově  $10^{12}$ . Chemoterapie, pokud není doplňkem k jiné léčebné metodě, snižuje počet nádorových buněk o 2-3 řády. Nasazuje se proto **v několika cyklech**, které po sobě následují **v optimálních časových intervalech**. Ty jsou voleny tak, aby se léčbou poškozené normální tkáňové buňky mohly dostatečně zotavit, ale aby přitom současně neúměrně nenarostl počet nových nádorových buněk. Po několikrát opakovaném působení cytostatik může počet nádorových buněk klesnout natolik, že je pak už dokáže eliminovat imunitní systém organismu pacienta, zejména je-li podpořen podáváním imunostimulátorů.

Jak již bylo zmíněno, převážná většina klasických cytostatik působí především **na nádorové buňky, které rostou a dělí se**. K novému dělení obvykle dochází po snížení počtu nádorových buněk chirurgickým zákrokem, ozářením nebo i předchozí chemoterapií.

Účinek cytostatik na nádorové buňky v klidové fázi je poměrně malý. K tomu, aby se projevil, jsou zapotřebí velké dávky léčiva. Přitom však cytostatika již výrazně negativně působí i na normální tkáňové buňky. Vysokodávková chemoterapie je proto často možná jen při podání antidot. Mezi ně patří látky, které do jisté míry omezují toxické účinky cytostatika (např. thioly nebo kardioprotektiva) nebo jeho působení ve vhodném okamžiku zastaví (leukovorin při léčbě methotrexátem). Dále sem lze přiřadit i faktory podporující krvetvorbu (erythropoietin a další), jinak by mohla být nevratně poškozena krvetvorba a jiné důležité životní funkce. Vysokodávková chemoterapie byla hojně využívána zejména v 90. letech minulého století, dnes se od ní onkologové spíše odklánějí a nahrazují ji tzv. sekvenční kombinovanou chemoterapií. Ta je založena na převedení klidových buněk do stavu, kdy se začnou dělit a jsou tak citlivé k působení cytostatik. Přitom se obvykle pacientovi podává ve vhodně stanovených intervalech několik různých protinádorových léčiv s rozdílným mechanismem účinku, jejichž účinky se vzájemně doplňují.

Mezi důležité objevy z posledních dekád oblasti onkologie patří nalezení **kmenových nádorových buněk**. Jejich studium bude mít pro léčbu rakoviny značný význam. Dosud byla cílem protinádorové chemoterapie likvidace co největšího počtu nádorových buněk s tím, že se zbytkem se vypořádá imunitní obrana organismu. Objev nádorových kmenových buněk však ukázal, že pouhé snížení počtu rakovinných buněk k úplnému vyléčení pacienta nemusí stačit.

**Kmenové buňky** jsou nediferencované buňky, které mají schopnost se obnovovat i diferencovat na různé typy tkáňových buněk. Nejuniverzálnějšími (totipotentními) kmenovými buňkami jsou buňky raného embrya, z nichž se vyvíjejí všechny tkáně. Předpokládá se, že by perspektivně mohly být využity k opravě poškozených tkání dospělého organismu, jejich získávání ale naráží na etické problémy. V dospělém organismu se vyskytují o něco méně univerzální pluripotentní kmenové buňky, které také mohou dále diferencovat, ale již ne na všechny typy tkáňových buněk. Při dělení vzniknou z kmenové buňky buď dvě dceřiné kmenové buňky nebo jen jedna kmenová a druhá buňka progenitorová. Ta se pak dále dělí za vzniku jednoho nebo více typů diferencovaných tkáňových buněk. V kostní dřeni jsou např. obsažené hematopoetické kmenové buňky, které se mohou přeměnit na různé typy krvinek, jiné kmenové buňky se vyskytují v tukové tkáni nebo pokožce. V normální tkáni kmenové a progenitorové buňky „spí“, mohou však být k dělení aktivovány růstovými faktory a cytokiny. V r. 1994 došlo k překvapivému objevu leukemických kmenových buněk, v r. 2003 byly objeveny kmenové nádorové buňky u prvního „pevného“ nádoru – nádoru prsu.

Nádorové kmenové buňky nemohou diferencovat na normální tkáňové buňky a mohou se z nich vyvinout pouze tkáně nádorově přeměněné. Jsou sice nepočtené (nejvýše 5% ze všech nádorových buněk), ale z hlediska terapie jsou velmi důležité, protože jako „spící“ buňky, jsou podstatně odolnější vůči současným protinádorovým lékům nebo i účinkům záření, než „normální“ nádorové buňky.

Nejsou-li kmenové nádorové buňky zcela eliminovány, může z nich po čase vzniknout nový nádor – dojde k relapsu onemocnění. Jak se přitom podílejí na vzniku a obnově nádorů není zatím zcela objasněno. Podle jednoho modelu vznikají nádorové kmenové buňky mutacemi tkáňových kmenových buněk, které tím získávají schopnost vyvinout se v nádor. Podle jiného modelu dochází v kmenové buňce k onkogenním mutacím, ale nádorová přeměna proběhne až u dceřiných progenitorových buněk.

Brzy po objevu kmenových nádorových buněk bylo zahájeno hledání léčiv, která umí likvidovat i tyto odolné buňky a která by tedy mohla pacienty úplně vyléčit.

Několik farmaceutických firem zkouší možnosti zasáhnout kmenové nádorové buňky specifickými monoklonálními protilátkami nebo malými RNA (viz Farm11), popř. i některými nízkomolekulárními léčivy. Hledání takových léčiv usnadnil vysoký výskyt antigenu CD44 a snížená exprese antigenu CD24 v nádorových kmenových buňkách. Díky tomu lze nádorové kmenové buňky rozpoznat, izolovat a testovat na nich různá léčiva. Otázkou však zatím zůstává, zda tato odlišnost nebo i jiné, známé nebo v budoucnosti objevené rozdíly, bude možné terapeuticky využít a také i to, zda léčiva zacílená na kmenové nádorové buňky budou dostatečně selektivní a nebudou napadat i jiné kmenové buňky v organismu.

### **Výsledky protinádorové terapie se hodnotí podle terapeutické odezvy a doby jejího trvání.**

Optimálním výsledkem léčby je tzv. **kompletní remise**, za níž je považováno úplné vymizení všech známek onemocnění zjištěné nejméně 2 x v průběhu 4 týdnů. Za **částečnou remisi** je považováno zmenšení nádoru nejméně o 50% přetrvávající rovněž nejméně 4 týdny. **Stabilizace onemocnění** je stav, kdy se velikost nádoru pohybuje v rozmezí 50 – 125% původní hodnoty před zákrokem. **Progresí onemocnění** je charakterizována zvětšením nádoru nebo prohloubením existujících patologických změn nejméně o 25%, popř. objevením nového nádorového poškození organismu (např. metastázy). Pokud jde o dobu trvání terapeutické odezvy na protinádorovou terapii, má stejná doba remise jiný význam u rychle a pomalu rostoucích nádorů. Stanovení doby trvání terapeutické odpovědi je však obtížné. V praxi se za ni obvykle považuje doba od léčebného zákroku do prvních známek relapsu – tj. délka období bez příznaků nemoci.



U nových protinádorových léků rozhodují odborníci FDA, EMA nebo jiných lékových úřadů, zda lék povolí podle toho, jak výsledky provedených klinických zkoušek odpovídají předem stanoveným cílům. U rychle rostoucích nádorů tímto cílem obvykle bývá průměrná doba přežívání pacientů, jindy to je délka období do progrese onemocnění nebo do vymizení určitých specifických znaků nádorové tkáně nebo naopak do dosažení parametrů charakteristických pro zdravou tkáň.

Nové protinádorové léky se klinicky zkouší na pacientech – vybraných dobrovolnících. Kontrolní skupina přitom nedostává placebo, ale některý z osvědčených dosavadních léků pro příslušnou indikaci. FDA přitom často požaduje, aby u pacientů léčených novým lékem byla doba přežití ve srovnání s přežíváním pacientů v kontrolní skupině nebo s dobou uváděnou v dosavadních statistikách prodloužena nejméně o 15%. Výběr pacientů do zkušebních skupin je ale v poslední době kritizován s tím, že z klinického zkoušení jsou vylučováni „reální“ pacienti, kteří současně trpí i dalšími chorobami – vysokým krevním tlakem, cukrovkou, revmatismem apod., pro jejichž léčbu užívají řadu dalších léků.

Kromě hlavních kritérií se výsledek léčby hodnotí i podle doplňkových hledisek, jako je subjektivní pocit zlepšení zdravotního stavu, snížení vedlejších účinků, přírůstek tělesné hmotnosti a/nebo zlepšení tělesné aktivity udávané podle kritérií ze škály Světové zdravotnické organizace.

Pětistupňová škála WHO popisuje stavy od schopnosti normální tělesné aktivity bez omezení až po trvalé upoutání na lůžko. Vedle toho stanovila WHO i měřítka pro posuzování toxicity protinádorové chemoterapie, kde se hodnotí parametry krvetvorby (obsah hemoglobinu, počty bílých a červených krvinek a krevních destiček, krvácivost), stupně nevolnosti a zvracení, poškození sliznic, vznik průjmů a vypadávání vlasů.

## Klasifikace protinádorových léčiv

Škála protinádorových léčiv zahrnuje dnes řadu preparátů různé chemické povahy a s různým mechanismem účinku. Mohou být rozděleny do různých skupin podle chemické povahy, mechanismu účinku nebo použití, ale i na léčiva pro „standardní“ i selektivnější „cílenou“ terapii.

Podle mezinárodní ATC klasifikace jsou protinádorová léčiva zařazena do terapeutické kategorie **L Antineoplastika a imunomodulační látky**. Ta má čtyři skupiny. Do tří z nich, **L01 Antineoplastika**, **L02 Endokrinní terapie** a **L03 Imunomodulační látky** jsou zařazena léčiva používaná v protinádorové léčbě. Do čtvrté skupiny **L04 Imunosupresivní látky**, jsou zařazena léčiva, která se uplatňují při potlačování nežádoucí imunitní reakce organismu příjemce při transplantacích – odmítání transplantovaného orgánu.

Imunosupresiva skupiny L04 sice pro přímou medikamentózní protinádorovou terapii neslouží, mohou ale být využity i v onkologii, a to jako léky k potlačení nežádoucích reakcí organismu při transplantacích kostní dřeně při léčbě leukemie.

**Skupina L01** se dále člení do pěti podskupin: L01A, Alkylační látky, L01B, Antimetabolity, L01C, Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky, L01D, Cytostatická antibiotika a podobné látky a konečně L01X, Jiná cytostatika.

Mezi cytostatika jsou do skupiny L01X zatím překvapivě řazeny i terapeutické protilátky, včetně takových, které vazbou na receptory cytotoxických T lymfocytů reaktivují tyto významné buňky imunitního systému.

**Skupina L02** má dvě podskupiny: L02A, Hormony a příbuzné látky a L02B, Antagonisté hormonů a příbuzné látky.

**Skupina L03** má jedinou podskupinu L03A, Imunostimulanty, která se dále člení na L03AA, Faktory stimulující kolonie [buněk kostní dřeně v tkáňových kulturách] (jde o růstové faktory, které stimulují růst hemopoietických kmenových buněk a jejich diferenciaci na krvinky nebo jiné buňky krve), L03AB Interferony, L03AC, Interleukiny a L03AX, Jiné imunomodulační látky.

V protinádorové terapii se uplatňují i léčiva jiných terapeutických skupin sloužící k potlačení vedlejších účinků cytotoxické terapie. Patří mezi ně zejména léky skupiny A04, Antiemetika, potlačující nevolnost a zvracení, B03, Antianemika, léčiva která stimulují tvorbu a diferenciaci krevních buněk v kostní dřeni, M05, Léčiva pro léčení kostních chorob, která se využívají k potlačení destrukce kostí u kostních metastáz a V03AF, Detoxikující látky pro antineoplastickou léčbu.

## Mechanismy účinku protinádorových léčiv.

Nejrozsáhlejší skupinu (L01) protinádorových léčiv tvoří **cytostatika** (antineoplastika), tj. látky blokující růst a dělení nádorových buněk. Dělení buněk lze zastavit nebo alespoň zpomalit zejména:

- **Zablokováním mechanismů tvorby nukleových kyselin, a to:**
  - inhibicí enzymů podílejících se na tvorbě stavebních kamenů nukleových kyselin „*de novo*“ tzv. antimetabolity
  - inhibicí enzymů participujících na vzniku nukleových kyselin
  - inhibicí metabolických přeměn nukleových kyselin a jejich složek, což mechanismem zpětné vazby ovlivňuje syntézu nových nukleových kyselin
- **Ovlivněním funkcí hotových nukleových kyselin narušením jejich struktury a/nebo opravy**
  - alkylacemi bází nukleových kyselin, po nichž se zvyšuje četnost mutací (monofunkční alkylační činidla) nebo dojde k propojení bází, což brání oddělení řetězců DNA jako předpokladu replikace (bifunkční alkylační činidla)
  - zabudováním nepřírozených bází do nukleových kyselin, které se tak stanou nefunkčními
  - vmezežením (interkalací) cytostatika mezi řetězce dvojité spirály DNA, čímž se blokuje replikace a transkripce
  - inhibicí topoisomerasy, enzymů ovlivňujících prostorovou strukturu DNA a uvolňujících napětí v DNA po replikaci, které jinak může vést ke vzniku zlomů v polynukleotidovém řetězci
  - štěpením molekuly DNA působením kyslíkatých radikálů (účinek podobný ozáření: radiomimetika, endiiny)
  - inhibicí poly(ADP-ribose)polymerasy (PARP), ligasy a dalších enzymů podílejících se na opravě poškozené DNA
- **Zábránou přenosu signálů pro růst a množení buněk**
  - blokováním růstových faktorů nebo jejich receptorů
  - inhibicí receptorových proteinkinasy i dalších enzymů buněčných signálních drah.
- **Ovlivněním mechanismu buněčného dělení (mitozy):**
  - zablokováním tvorby mikrotubulů vytvářejících mitotické vřeténko, útvaru podílejícího se na dělení buněk: buď inhibicí syntézy a polymerace tubulinu na mikrotubuly tvořící vlákna mitotického vřeténka nebo naopak inhibicí depolymerace mikrotubulů zpět na tubulin
  - zablokováním funkce kinesinu a dalších bílkovin zprostředkovávajících přitahování chromosomů na opačné póly buňky, k němuž dochází před rozdělením buňky na buňky dceřiné
  - inhibicí cyklindependentních proteinkinasy a dalších enzymů řídících jednotlivé fáze buněčného dělení
- **Brzděním proteosyntézy v nádorových buňkách**
  - blokováním přívodu esenciálních aminokyselin nebo narušením procesu recyklace bílkovin
- **Poškozením buněčné membrány, které ovlivňuje funkčnost buňky**
  - narušením integrity membrány nebo ovlivněním její permeability a fluidity

Další skupinu protinádorových léčiv (L02) tvoří **látky s hormonálním účinkem**. Vazbou hormonů na vnitrobuněčné receptory je mimo jiné stimulován růst hormonálně podmíněných nádorů prsu, prostaty, vaječnicků apod. V minulosti praktikované podávání ženských pohlavních hormonů mužům nebo mužských hormonů ženám sice mělo protinádorový terapeutický efekt, bylo však spojeno s výraznými nežádoucími vedlejšími účinky. Přednost proto dostaly:

- **Antagonisté přirozených hormonů** blokující steroidní receptory uvnitř buňky. Blokáda zabrání přenosu signálu k dělení nádorových buněk a tím i růstu hormonálně závislých nádorů.
  - antiestrogeny blokují receptory pro ženské pohlavní hormony v nádorech prsu a ženských pohlavních orgánů
  - antiandrogeny blokují receptory pro mužské pohlavní hormony v nádorech prostaty
  - antiprogestiny (antigestageny) blokují receptory pro progesteron, hormon, který řídí menstruační cyklus a těhotenství. Inhibují tvorbu gonadotropinu v hypofýze, což pak vede ke snížení sekrece estrogenů a androgenů.
- **Inhibitory enzymů podílejících se na tvorbě pohlavních hormonů**  
Jde zejména o inhibitory aromatasy, která v ženských orgánech katalyzuje přeměnu mužských pohlavních hormonů na estrogény, inhibovány však mohou být i enzymy katalyzující vznik mužských pohlavních hormonů
- **Analoga gonadoliberinů,**  
Gonadoliberiny jsou hormony produkované hypothalamem, které regulují sekreci gonadotropinů v hypofýze a ty pak řídí produkci steroidních hormonů v pohlavních žlázách. Analoga gonadoliberinů zastavují sekreci pohlavních hormonů (vyvolávají farmakologickou kastraci, která je na rozdíl od chirurgické kastrace dočasná).

Poslední důležitou skupinou protinádorových léčiv (L03) jsou **imunomodulační látky** aktivující komponenty imunitního systému, které se podílejí na rozpoznávání a likvidaci nádorových buněk. V 70. letech minulého století byly k dispozici jen nespecifické imunostimulátory, které byly později nahrazeny specifitějšími a účinnějšími látkami ovlivňujícími imunitní systém. Jsou to zejména:

- **Cytokiny**, malé bílkoviny nebo glykoproteiny, které regulují imunitní odpověď organismu  
Mezi cytokiny patří interleukiny ovlivňující imunitní odpověď organismu aktivací lymfocytů. Ty se pak stávají cytotoxické, aby mohly likvidovat infikované nebo nádorové buňky. Interferony jsou produkovány buňkami imunitního

systému po napadení organismu virem, blokují tvorbu nových virových částic a aktivují některé buňky imunitního systému (makrofágy a tzv. „přirozené zabíječe“) k likvidaci virem napadených buněk, mohou však likvidovat i nádorové buňky

➤ **Růstové faktory**, které indukují a řídí růst krevních buněk.

V protinádorové terapii se využívají růstové faktory kmenových buněk kostní dřeně jako doplňková léčiva k povzbuzení krvetvorby narušené cytostatiky nebo zářením. Tím umožňují zvýšit účinnost protinádorové léčby podáváním vyšších dávek cytostatik nebo zvýšením intenzity ozařování.

➤ **Protilátky a protinádorové vakcíny**

Interakce některých protilátek s antigeny na povrchu nádorových buněk může dávat signál imunitnímu systému, aby nádorové buňky likvidoval, protinádorové vakcíny tvorbu signálních protinádorových protilátek vyvolávají. Terapeutické protilátky mohou směřovat navázaná cytostatika, toxiny nebo radioizotopy k nádorovým buňkám nebo mohou blokovat extracelulární signály k buněčnému dělení (viz dále).

Nově zaváděná nebo studovaná protinádorová léčiva skupiny L01 mohou blokovat růst nádorů, popř. jejich metastázování selektivněji než dosavadní léčiva, takže méně poškozují normální buňky. Hovoří se proto o nich jako o léčivech „**cílených**“, „**cíleně směřovaných**“ nebo i „**biologických**“ (targeted drugs, biologicals), Mezi ně patří i již zmíněné protilátky. K zajištění vyšší selektivity účinku lze využít:

- Ovlivnění funkce genů a jejich bílkovinných produktů regulujících replikaci, transkripci a translaci DNA
  - blokováním exprese genů komplementárními (antisensními) oligonukleotidy, popř. malými interferujícími RNA
  - blokováním enzymatické farnesylace nutné pro aktivitu bílkovinných transkriptů onkogenů
  - využitím ribozymů ke štěpení m-RNA vznikajících při transkripci onkogenů
  - blokováním nežádoucích regulačních miRNA se zvýšeným výskytem v invazivních nádorech
  - potlačením nežádoucích epigenetických změn
  - vnášením funkčních tumorsupresorových genů do buněk (genová terapie)
- Inhibici aktivity proteinkinasy podílejících se na nitrobuněčném přenosu signálu k růstu a dělení buněk nebo inhibicí dalších enzymů signalizačních drah
- Zásah do mechanismu regulace buněčného cyklu
- Inhibici telomerasy
- Inhibici proteasomu
- Potlačení mechanismu anaerobní glykolýzy v nádorových buňkách, podpora funkce mitochondrií
- Inhibici poly ADP ribosa polymerasy, enzymu opravujícího jednořetězcové zlomy DNA, což má za následek vznik zlomů obou řetězců, což dává signál k nastartování procesů vedoucích k buněčné smrti (apoptose)
- Obnovení nebo indukci dalších mechanismů apoptosy
- Inhibici matricových metaloproteinů, které se podílejí na uvolnění nádorových buněk a vzniku metastáz
- Inhibici angiogeneze – vzniku nových cév zásobujících nádorovou tkáň krví
- Indukci rediferenciace nádorových buněk
- Podporu vrozené nebo získané imunitní obrany organismu proti nádorovým buňkám založenou na:
  - využití a zvýšení rozdílů v povrchových antigenech nádorových a normálních buněk
  - použití protilátek k blokování růstových faktorů předávajících signály k růstu a dělení buněk nebo jejich buněčných receptorů
  - zlepšení účinnosti protinádorových vakcín
  - využití protilátek ke směřování protinádorových léčiv k nádorovým buňkám
  - blokování receptorů cytotoxických buněk a jejich agonistů, které se podílejí na inaktivaci imunitní obrany organismu
  - buněčné terapii, tj. izolaci pacientových cytotoxických T-lymfocytů, jejich úpravě postupy genového inženýrství tak, aby vytvářely receptory rozeznávající nádorové antigeny a byly tak zacíleny k likvidaci nádorových buněk, následném pomnožení a aplikaci pacientovi

## Prevence nádorových onemocnění

Obecně platí, že je lepší nemocím předcházet než je léčit. U nádorových onemocnění je však otázka možností prevence poměrně složitá. Je to dáno rozmanitostí a multifaktoriálním charakterem onemocnění i stále ještě neúplnými znalostmi o jeho příčinách. Navíc jsou výsledky zkoušek preventivního účinku různých látek často rozporné, zkreslené a zatížené statistickými i metodickými chybami.

Velký a nesporný preventivní význam má eliminace některých faktorů, jejichž souvislost s nádorovým onemocněním byla spolehlivě prokázána. Známým příkladem je vliv kouření na vznik nádorů plic i některých dalších orgánů. Nebezpečné jsou některé z dehtovitých látek, které při kouření vznikají a které se dostávají do plic, dýchacích cest, ale i úst a zažívacího traktu. Pokles mortality na nádorová onemocnění ve Spojených státech souvisí mimo jiné s poklesem kuřáctví v této zemi.

Protinádorovou prevencí lze rozdělit podle toho, na co se zaměřuje.

Cílem **primární prevence** je zabránit vzniku nádorových onemocnění.

**Sekundární prevence** je zaměřena na odhalování již vzniklých nádorových onemocnění.

Je-li nádor odhalen včas, když je ještě malý a lokalizovaný, má pacient šanci na úplné vyléčení. Jestliže je však nádorové onemocnění diagnostikováno pozdě a nádor narostl, prorůstá do sousedních tkání nebo metastázuje, pak často ani ta nejučinnější terapie nemá dlouhodobý pozitivní výsledek.

**Terciální prevence** pak představuje opatření, která mají zlepšit kvalitu života a snížit mortalitu pacientů, kteří již mají za sebou terapeutický zásah.

Patří mezi ni pravidelná kontrola pacientů po ukončené onkologické léčbě, při níž se zjišťuje, zda nedochází k recidivě onemocnění. Terciální prevencí je i „adjuvantní terapie“ – podávání léčiv likvidujících zbytkové nádorové buňky, které v organismu zůstaly po předchozím chirurgickém zásahu, ozařování a dalších postupech léčby.

**Nejučinnější primární prevencí je změna životního stylu.**

Vztah mezi kouřením a výskytem nádorových onemocnění plic byl již zmíněn, kouření však může vyvolávat i vznik řady dalších nádorových onemocnění. Účinnou prevencí rakoviny proto je nekuřáctví. Nebezpečné může být i tzv. sekundární kouření nekuřáků – pobyt v zakouřených prostorách a dokonce i tzv. terciární kouření – pobyt v prostorách, které sice byly vyvětrány, ale kde dehtové zplodiny kouření stačily kontaminovat stěny a vybavení, potraviny a textilie. Preventivním opatřením proto je vyhýbání se místům, kde se kouří.

Mezi preventivní opatření dále patří i omezování vystavování se UV záření, a to při práci ale i opalování na přímém slunci a v soláriích. Účinnou prevencí přitom je používání krémů obsahujících látky, které UV záření nepropouští.

Některé složky potravy mohou snižovat výskyt nádorů zažívacího traktu i dalších orgánů, jiné však mohou riziko vzniku rakoviny naopak zvyšovat. Nepříznivý vliv na zdraví mohou mít především některé mutagenní látky v potravinách. Vina je přitom svalována především na rezidua pesticidů, kterých podle různých „odhalení“ přibývá. Pravdou je však spíše opak. Řada pesticidů byla zakázána a u těch, které se udržely, je jejich bezpečnost přísně kontrolována.

Některé pesticidy obsahující síru, např. thiabendazol (E233) používaný k ochraně brambor nebo citrusových plodů proti plesnivění, ale také jako lék proti parazitickým červům, mají dokonce protinádorový účinek. Vyšší počet nálezů reziduí pesticidů a dalších kontaminantů v potravinách v posledních letech souvisí se zvýšením četnosti jejich kontrol, zpřesněním a zvýšením citlivosti kontrolních postupů. Některé kontrolní metody mohou kromě toho poskytovat zkreslené výsledky. V 90. letech minulého století vznikla panika s červeným vínem. Různé druhy červeného vína se jeví jako silně mutagenní. Ukázalo se, že příčinou byl obsah flavonoidu kvercetin. Mutagenita byla kontrolována Amesovým testem, který je založen na zjišťování účinku testovaných látek na bakterie *Salmonella typhimurium* (viz Farm07). Látky mutagenní pro bakterie bývají mutagenní i pro vyšší organismy, ne však vždy. Mezi výjimky patří právě kvercetin, který je sice mutagenní pro salmonely, jeho účinek na člověka je však spíše příznivý, protože je účinným antioxidantem a byla u něho dokonce prokázána protinádorová účinnost. Kdyby ovšem nešlo o zájmy vinařů, mohl být kvercetin zatracen. Posuzování různých nálezů by proto mělo být komplexní a uvážlivé. To ovšem neznamená, že by různé škodlivé látky neměly být z potravin a životního prostředí eliminovány. Určitou záruku neškodnosti mohou skýtat tzv. biopotraviny. Ty však jsou pro běžné konzumenty drahé. V USA odhadli, že kontaminanty v běžných potravinách mohou způsobit předčasné úmrtí asi 1000 Američanů (z 300 mil. obyvatel) za rok. Pro případ, že by byl prodej běžných potravin zakázán a konzumenti odkázáni jen na drahé „biopotraviny“, byl ale odhad počtu předčasně zemřelých zvýšen na 26.000, protože by značně poklesla spotřeba ovoce, zeleniny a dalších potravin obsahujících antioxidanty, vlákninu a jiné prospěšné látky.

Právě **antioxidanty**, jakými jsou antioxidační vitaminy (A, C a E), flavonoidy, některé sloučeniny síry a selenu i řada dalších látek, jsou obecně považovány za prospěšnou protinádorovou prevenci.

Sloučeniny selenu a vitamin E mohou snížit riziko vzniku rakoviny prostaty asi o třetinu. Ti, kteří často jedí zeleninovou stravu bohatou na  $\beta$ -karoten, prekurzor vitamínu A, onemocní rakovinou méně často. Retinoidy odvozené od vitamínu A našly dokonce uplatnění v protinádorové terapii. Výsledky zkoušek preventivního účinku vitamínu A a jeho prekurzorů jsou však rozporné. Finská studie, které se zúčastnilo 29 tis. kuřáků, přinesla zjištění, že u kuřáků, kterým byl podáván  $\beta$ -karoten, se dokonce zvýšil výskyt rakoviny plic o 28% proti těm, kterým bylo podáváno placebo. Z nedávné metaanalýzy výsledků celkem 68 různých klinických studií s více než 200 tisíci účastníky, vyplynulo, že vitamin A může zvyšovat úmrtnost kuřáků o 16% a  $\beta$ -karoten o 7%, prospěšné ale mohou být pro nekuřáky. Zvýšení mortality kuřáků o cca 4%, což ale není statisticky zcela průkazné, měl způsobit i vitamin E. Preventivní podávání vitamínu C nebo derivátů selenu mortalitu nezvyšovalo, ale ani nesnižovalo. Úmrtnost přitom ale byla posuzována obecně, bez ohledu na onemocnění, specifický vliv antioxidačních vitaminů a selenu na nádorová onemocnění zjišťován nebyl. Vysoké dávky vitamínu C brzdí činnost mitochondrií a našly tak určité uplatnění v protinádorové terapii.

Protinádorovou účinnost mají vitaminy D (viz Farm 10) a jejich deriváty, v tomto případě nejde ale o antioxidační účinek.

Protinádorový účinek mohou mít i vitaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a kyselina listová. Bylo prokázáno, že jejich nedostatek má za následek, že se místo thyminu do DNA zabudovává uracil. Ten se sice páruje s adeninem stejně jako thymin, ale když vyskytne několik uracilů na blízkých místech opačných řetězců DNA, může dojít ke zlomu chromosomů, který může vést nakonec až k nádorové transformaci buňky. I vitaminy B mohou ale v některých specifických případech podporovat nádorové bujení. Nedostatek kyseliny listové ve stravě těhotných žen způsoboval defekty nervové trubice ve vyvíjejícím se embryu, jehož důsledkem byly vrozené vady nervového systému novorozenců. Ve snaze je eliminovat byla v některých zemích přidávána kyselina listová do mouky. Hodnocení tohoto opatření v Chile však ukázalo, že se snížil výskyt vrozených vad, zato však vzrostl výskyt nádorů tlustého střeva. Mohlo přitom ale jít o dopad jiných faktorů, např. nárůstu obezity. Studium vlivu kyseliny listové na nádory ale pokračuje.

Nedávné studie také ukázaly, že i dlouhodobé používání velkých dávek vitaminových doplňků obsahujících vitaminy B6 a B12 může zvyšovat riziko rakoviny plic.

Jako vitamin B17 byl označen Laetril, což je modifikovaný amygdalin, glukosylovaný nitril kyseliny mandlové (benzaldehydkyanhydrin). Nejde ale o vitamin. Amygdalin je obsažen v jádrech meruněk, broskví a v hořkých mandlích. Laetril, má údajně mít vysokou protinádorovou účinnost. To se ovšem v žádných klinicky relevantních testech nikdy neprokázalo. Po odštěpení cukerné složky  $\beta$ -glukosidasou se rozkládá za vzniku kyanovodíku, což může způsobit i vážné otravy. Přesto je propagován a nabízen jako účinný protinádorový lék, i když to onkologové kritizují jako nebezpečné šarlatánství, které může oddálit možnost včasné léčby.

Stejně jako antioxidantní vitaminy může mít protinádorové účinky celá řada dalších látek z rostlin, jako jsou polyfenoly ze zeleného čaje, zmíněný kvercetin z červeného vína apod., žluté barvivo kurkumin (z kurkumy, která je složkou kari), různé deriváty síry v cibuli a česneku, sulforafan v brokolici a dalších brukvovitých, selenomethionin obsažený v para ořeších a sójových bobech. Dosti diskutovaný je vliv různých fytoestrogenů (obsažených např. v sóji). Některé fytoestrogeny mohou být agonisty estrogenních receptorů v nádorových buňkách, jiné naopak antagonisty, některé jsou antioxidanty. Účinek může záviset na koncentraci. Např. nízké koncentrace genisteinu (obsažen v sóji) mají podporovat růst buněk nádorů prsu, vyšší koncentrace jej naopak brzdit. Protinádorové účinky mohou mít i složky živočišné potravy, např. tzv.  $\omega$ -3 nenasycené mastné kyseliny (označení  $\omega$ -3 udává polohu dvojně vazby od konce uhlíkatého řetězce), které jsou obsaženy zejména v tucích některých ryb.

Protinádorový vliv má mít i nestravitelná složka potravy, vláknina, která pomáhá transportovat z těla ven nestrávenou potravu. Tím se omezí účinek různých toxických látek, které zbytky potravy mohou obsahovat. Přímý preventivní vliv vlákniny na nádorová onemocnění ale nebyl prokázán. Obecně platí, že ovoce a zelenina, které jsou bohaté na antioxidanty a na vlákninu, mají na zdraví příznivý vliv. Na druhé straně nemusí být jednostranný příklon k rostlinné stravě nejlepší prevencí. Statistiky ukázaly, že nádory zažívacího traktu jsou četnější u vegetariánů, než u těch, kteří konzumují stravu smíšenou. Příčinou může být kontaminace některých složek vegetariánské stravy aflatoxiny, výrazně kancerogenními produkty plísně *Aspergillus flavus*. Příznivý účinek na snižování výskytu nádorů střev mohou mít jogurty a jiná probiotika, která ovlivňují složení střevní mikroflóry.

Vystopovat účinek určitých složek potravy na nádorová onemocnění není snadné. Neustále jsou prováděny různé studie vlivu jednotlivých potravin na zdraví, výsledky však bývají nejednoznačné, rozporné nebo i zkreslené. Studie bývají prováděny s malými skupinami dobrovolníků, netrvají dostatečně dlouhou dobu a nedaří se při nich vyloučit vliv jiných faktorů. Situaci dále komplikuje i to, že obsah různých složek se může měnit při zpracování potravin.

Hlavním způsobem zpracování potravin je tepelná úprava. Ta je často nezbytná i ze zdravotního hlediska (ničení choroboplodných zárodků). Mnohé vitaminy i jiné složky potravy jsou však termolabilní a při tepelné úpravě jejich obsah klesá. Někdy dokonce mohou za vyšších teplot vznikat v potravinách více či méně kancerogenní látky, např. různé deriváty pyrazinu při smažení masa nebo akrylamid, který se může tvořit při smažení bramborových hranolků a lupínků.

Ve snaze řešit problémy s nedostatečným výskytem nebo rozkladem některých zdravích prospěšných složek potravy byly na trh uvedeny syntetické nebo izolované vitaminy a některé další látky s antioxidantním nebo podobným účinkem ve formě „doplňků stravy“.

S takovými přípravky jsou rovněž prováděny různé studie účinnosti, ale jejich výsledky jsou nespolehlivé, rozporné a často zkreslené. Např. nedávné studie v Portoriku a ve Švédsku zaměřené na vliv multivitaminových přípravků na výskyt nádorů prsu přinesly opačné výsledky. Ve Švédsku bylo zjištěno, že multivitaminy zvyšují o 19% riziko onemocnění, což bylo vysvětleno tím, že multivitaminy zvyšovaly hustotu prsní tkáně, v Portoriku ale bylo naopak zjištěno až 33% snížení rizika onemocnění. Obě studie ovšem nebyly zcela srovnatelné. To jen ilustruje, jak obtížné je prokazování preventivní účinnosti různých doplňků stravy. Důvodem ovšem není jen obtížná prokazatelnost pozitivních nebo naopak negativních účinků látek při jejich zkoušení, problematické způsoby testování na malých souborech dobrovolníků, nedostatečná doba zkoušení, nemožnost vyloučení jiných faktorů ovlivňujících zdravotní stav, ale i to, že výrobci většinou zveřejňují pouze příznivá data zkoušek a případné negativní výsledky zamlčují.

Jak už bylo zmíněno, v některých případech může být při suplementaci potravy různými vitaminy a dalšími doplňky stravy riziko vzniku určitých typů nádorových onemocnění dokonce zvýšeno. Obecně ale lze podávání vitaminů, antioxidantů apod. považovat za jednu z možností **chemoprevence nádorových onemocnění**. Podobně mohou snižovat riziko vzniku nádorového onemocnění u určitých skupin populace i některá **léčiva**.

Příkladem primární chemoprevence může být podávání antiestrogenů (tamoxifenu nebo raloxifenu) ženám po přechodu, u nichž je z různých důvodů (děděný zvýšený nebo naopak snížený počet kopií genů pro estrogenní receptory, jejich nadměrná nebo nedostatečná exprese nebo mutace) zvýšeno riziko vzniku nádorů prsu. V budoucnosti se bude primární prevence rozšiřovat s tím, jak budou zjišťovány chemopreventivní účinky léčiv a současně budou při genetickém testování odhalovány vrozené dispozice ke vzniku rakoviny (např. zvýšená exprese estrogenních receptorů nebo poškození tumorsupresorových genů).



Nová chemická léčiva, která by byla vyvíjena pouze pro protinádorovou prevenci, mají jen malou šanci na širší uplatnění. Vhodné přípravky by musely obsahovat dostatečně účinné a přitom netoxické látky, u nichž by se ani při dlouhodobém podávání neprojevovaly vedlejší účinky. Vyloučeny by měly u nich být i možnosti lékových a potravinových interakcí. Kromě toho by musely být poměrně levné, aby byly přístupné a atraktivní pro významnou část populace.

To však nelze zaručit u nových léčiv, jejichž zkoušení je nákladné, protože se musí provádět u velkých souborů pacientů, účinky se projeví až po řadě let a mezitím se mohou projevit nežádoucí účinky nebo i jiné vlivy, které chemopreventivní účinek znehodnotí.

Větší šanci na zavedení do praxe proto mají léčiva dlouhodobě podávaná pacientům s nenádorovým onemocněním. Jejich bezpečnost je známa, jen je třeba doplnit údaje o preventivním účinku.

Chemopreventivní účinnost je nyní studována u asi 60 různých léčiv. Již zmíněný raloxifen, lék proti osteoporóze, může potlačovat vznik nádorů prsu u rizikových skupin žen, podobně jako tamoxifen. Navíc má nižší vedlejší účinky.

Statistické údaje o pacientech trpících aterosklerózou a léčených statiny – léky snižujícími hladinu cholesterolu v organismu – svědčí o tom, že tyto léky výrazně snižují riziko vzniku nádorů plic, a to jak u kuřáků, tak i nekuřáků. K tomu, aby statiny mohly být používány v prevenci rakoviny plic, popř. i dalších nádorových onemocnění, budou však zapotřebí další řádné klinické zkoušky jejich chemopreventivního účinku.

Účinnou prevencí by mohlo být podávání protizánětlivých léků inhibujících cyklooxygenasy. Pravidelné dlouhodobé užívání kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) snižovalo u sledovaných skupin riziko vzniku nádorů střev a konečníku a pravděpodobně i nádorů prsu. U některých pacientů ale přitom docházelo ke známému vedlejšímu účinku – krvácení do gastrointestinálního traktu. U členů rodin se zvýšeným výskytem kolorektálního karcinomu by však přínosy léku mohly převládat. Podobně, i když hůře zdokumentované preventivní účinky, by měly mít i další nesteroidní protizánětlivé léky, např. ibuprofen. Podávání inhibitoru cyklooxygenasy celecoxibu pacientům se střevními polypy (coxiby byly zmíněny v souvislosti s aspirinem – viz Farm01) může snížit riziko přeměny polypů v nádory.

Účinnou prevencí některých typů rakoviny má být i antidiabetikum metformin.

Preventivní účinek má mít podle některých údajů i hormonální antikoncepce, která snad snižuje výskyt nádorů vaječníků. Objevily se ovšem i studie, které tento výsledek vyvracejí a z jejichž výsledků vyplývají opačné závěry. V poslední době je diskutována otázka bezpečnosti tzv. hormonální substituční terapie (HST) – prevence osteoporózy a některých dalších poruch podáváním ženských pohlavních hormonů na doplnění jejich hladiny u žen, jimž se po přechodu snížila hormonální produkce. Ukazuje se, že HST může zvyšovat riziko nádorů prsu a pohlavních orgánů, ale snižuje riziko nádorů střev a konečníku.

Některé ze zmíněných látek, které se osvědčují v prevenci vzniku nádorů, mohou ale mít negativní efekt, pokud navzdory prevenci už došlo k onemocnění a byla zahájena protinádorová terapie.

Při radioterapii nebo při léčbě některými cytostatiky ničí nádorové buňky reaktivní kyslíkaté radikály. Antioxidanty mohou kyslíkaté radikály inaktivovat. Doplňky stravy, ale i některé potraviny (zelený čaj, grapefruity apod.) obsahující antioxidanty proto mohou snižovat účinek některých protinádorových léčiv, popř. mohou dokonce zesilovat jejich nežádoucí účinky. Snižovat účinnost protinádorové terapie mohou i fytoestrogeny nebo některé imunostimulační látky. Pacient by proto při protinádorové léčbě měl vždy užívání různých potravinových doplňků, popř. i skladbu stravy, konzultovat s ošetřujícím lékařem.

Ještě významnějším způsobem primární prevence, než je chemoprevence, může být vakcinace. Snaha o vyvinutí preventivních protinádorových vakcín ale zatím (na rozdíl od některých „terapeutických“ vakcín) nepřinesly uspokojivé výsledky. Jednoznačně úspěšné v prevenci však jsou vakcíny proti onkogenním virům.

V posledním desetiletí bylo na celém světě zahájeno očkování vakcínami proti papilomavirům. Infekce ženských pohlavních orgánů některými typy těchto virů může vyvolat vznik nádorů děložního čípku, nádory však mohou být postiženy i jiné orgány žen, ale i pohlavní orgány mužů. HPV může být příčinou i u některých nádorů hltanu a jícnu. Očkování se provádí u děvčat a mladých žen, popř. i u chlapců 3 dávkami vakcíny v intervalu 0,2 a 6 měsíců. Přes prokazatelné přínosy je vakcinace hrazena jen v některých zemích. Protože papilomaviry se přenášejí především při pohlavním styku, je vakcinace odmítána některými skupinami s tím, že je zbytečná nebo že může dokonce podporovat promiskuitní chování.

Preventivní protinádorový účinek má i očkování proti žloutence. Viry hepatitidy B a C mohou způsobit chronické onemocnění, které může vést k cirhóze nebo rakovině jater.

Primární prevence je nákladná a její úhrady se obtížně prosazují. Může však být farmakoekonomicky výhodná, protože drahá účinná vakcinace je stále levnější než onkologická léčba těch, kteří onemocní.

Ekonomicky výhodná mohou být i opatření sekundární nebo terciární prevence. Objektivní porovnání přínosů a nákladů prevence však bývá obtížné, protože náklady se projevují okamžitě, zatímco přínosy až po delší době. Pojišťovny proto často přistupují k úhradám preventivních opatření příliš váhavě.

Nástrojů **sekundární prevence** nádorových onemocnění – spolehlivých diagnostických postupů – je zatím jen málo, nové jsou však vyvíjeny a jejich výsledky jsou stále spolehlivější.

Při plošném zjišťování výskytu nádorového onemocnění se uplatňuje mamografický screening (vyšetření prsů). Statistické údaje z některých zemí ukázaly, že pravidelný mamografický screening přinesl snížení mortality žen na nádory prsu o 21-28%. V poslední době se ale u nás objevilo video, v němž propagátorka z jakési Akademie „celostního zdraví“ ženy od mamografického vyšetření odrazuje. Tvrdí, že je zbytečné a že dokonce ozářením zvyšuje riziko vzniku rakoviny. Doložit to ovšem nemůže, protože statistické údaje svědčí o opaku. Onkologové proto považují její vyjádření za protispolečenské a nemorální.

Časté pravidelné stanovování hladiny prostatického specifického antigenu PSA v krvi starších mužů (vyšší hodnota může signalizovat nádor prostaty) je nyní někdy zpochybňováno s tím, že vedlo k častým chybným diagnózám a zbytečným zákrokům, které v případě málo rizikových nádorů zhoršily kvalitu pacientova života. Stačit by přitom měl stačit „aktivní dohled“. Ten přitom znamená doplnění stanovení PSA dalším specifičtějším bioptickým vyšetřením, které umožní rozlišovat mezi málo a vysoce rizikovými pacienty, u nichž je terapeutický zákrok nutný. Podobně je tomu při průkazu „okultního“ krvácení (zjišťování krve ve stolici založené na testu na hemoglobin) může signalizovat přítomnost nádorů střev a konečníku, kdy při podezření na nádorové onemocnění následuje kolonoskopie a biopsie. Dermatologické vyšetření kožních projevů přispívá k odhalení melanomů.

Řadu možností pro preventivní screening vyšetření přináší různé fyzikální metody. Kromě běžného rentgenologického, popř. ultrazvukového vyšetření vyžadují fyzikální zobrazovací metody nákladné sofistikované vybavení, jaké představují nízkodávkové počítačové tomografy nebo multiparametrická magnetická rezonance. V podezřelých případech následuje histologické vyšetření, které pak přítomnost nádorových buněk potvrdí nebo vyloučí. V budoucnosti by se při screeningovém vyšetření mohly uplatnit i testy na přítomnost některých látek v dechu, které by spolu s rentgenografickým posouzením mohly přispívat k včasnému odhalení nádorů plic, ale také nádorů žaludku a jícnu.

Zatím poměrně nákladný je také screening s využitím genomických testů, které mohou odhalit riziko vzniku nádorového onemocnění u pacientů pocházejících z rodin s častým výskytem rakoviny a nasměrovat testovaného na primární prevenci nebo na další specifické vyšetření. U pacientů, u nichž již bylo zjištěno nádorové onemocnění, mohou genomické testy určit pravděpodobnost vyléčení určitými konkrétními léky pro cílenou terapii a navrhnout použití těch správných.

Imunologické diagnostické testy ke zjišťování hladiny různých nádorových antigenů v krvi jsou většinou levnější než genomické testy. Tyto testy ale nejsou vždy vhodné pro preventivní screening, protože vyvolávají potřebu dalšího, vesměs dražšího, zbytečného vyšetření a někdy mohou dokonce vést ke zbytečným terapeutickým zásahům. Mají však nesporně velký význam pro kontrolu úspěšnosti terapeutického zásahu a zjišťování případné recidivy nádorového onemocnění. Zjišťování cirkulujících nádorových buněk v krvi odhaluje riziko metastázování primárních nádorů.

Důležitou součástí **terciární prevence** je **adjuvantní chemoterapie**, podávání protinádorových léčiv po léčebném (např. chirurgickém) zákroku s cílem likvidovat nádorové buňky, které v organismu zůstaly a tím zabránit recidivě nebo alespoň prodloužit dobu bez příznaků onemocnění.

Známým přípravkem pro adjuvantní terapii je zmíněný antiestrogen tamoxifen, který je předepisován ženám po odoperování nádoru prsu. Jeho podávání po dobu cca 5-6 let výrazně snižuje výskyt nádoru v druhém prsu nebo recidivu onemocnění.

Zatímco podávání antihormonů je vhodnou adjuvantní terapií u hormonálně závislých nádorů, u jiných typů nádorů se po určitou dobu po jejich chirurgickém odstranění aplikují pacientům vhodná cytostatika a jejich kombinace. Cílem takové adjuvantní terapie přitom je zlikvidovat pokud možná všechny zbytkové nádorové buňky a metastáze, které při chirurgickém zákroku nebylo možné úplně odstranit a které by mohly zapříčinit recidivu nádorového onemocnění.

## Kontrolní otázky pro zopakování

1. Proč roste výskyt nádorových onemocnění?
2. Co je hlavní příčinou vzniku nádorových onemocnění?
3. S jakými mutacemi se můžeme setkat v nádorových buňkách?
4. Jak mohou být geny „umlčeny“?
5. Co jsou epigenetické změny?
6. Co je RNA interference?
7. Jaké jsou typy malých regulačních RNA?
8. Čím se liší nádorové buňky od normálních tkáňových buněk?
9. Jaké jsou hlavní mechanismy účinku „klasických“ protinádorových léčiv?
10. Co si představíte pod pojmem „cílené“ protinádorové léčivo? Uveďte příklady.
11. Jaké mohou být mechanismy účinku nových „cílených“ protinádorových léčiv?
12. Proč se často používají v chemoterapii nádorů kombinace několika protinádorových léčiv?
13. Jaké závažné vedlejší účinky mívají protinádorová léčiva a proč?
14. Jak se hodnotí výsledky protinádorové terapie?
15. Jak jsou protinádorové léky klasifikovány a jaké jsou hlavní skupiny protinádorových léčiv?
16. Co je cílem primární, sekundární a terciární prevence nádorových onemocnění?
17. Jaké jsou možnosti a problémy chemoprevence nádorových onemocnění?